Aus dem Pathologischen Institut am
Städtischen Krankenhaus Berlin-Moabit
Dirig. Arzt: Professor Dr. med. Karlferdinand Kloos

INSELBEFUNDE IM PANKREAS VON MENSCHLICHEN FETEN UNTER 1000 GRAMM KÖRPERGEWICHT

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1970

vorgelegt von
Alke Modrow, geb. Haarstrick
aus Rüdersdorf bei Berlin

Aus dem Pathologischen Institut am
Städtischen Krankenhaus Berlin-Moabit
Dirig. Arzt: Professor Dr. med. Karlferdinand KLOOS

INSELBEFUNDE IM PANKREAS VON MENSCHLICHEN FETEN UNTER 1000 GRAMM KÖRPERGEWICHT

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
ehem. Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:

ALKE KODROW,
geb. HAARSTRICK
aus RÜDERSDORF bei BERLIN

ehem. Dekan: Herr Professor Dr. med. Herbert LAX

Referent : Herr Professor Dr. med.Karlferdinand KLOOS

Korreferent: Herr Professor Dr. med. Volker BECKER

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der ehem. Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 25. 9. 1970

I N H A L T

Seite

I.	Einleitung	1
II.	Fragestellung	4
III.	Material und Methode	4
IV.	Befunde	6
	1. Quantitative Analyse	
	a) Auszählung von Pankreasinseln und -zellen	6
	b) Vergleich der gefundenen Werte untereinander und mit denen anderer Autoren	8
	2. Qualitative pathogenetische Analyse	15
	a) Kasuistik	16
	b) Beziehungen zwischen den Befunden am fetalen Inselgewebe, Gewicht und Reifungsstörung der Placenten und den mütterlichen Anamnesen	35
V.	Besprechung der Ergebnisse	41
VI.	Zusammenfassung	49
VII.	Abbildungen	51
VIII.	Literatur	I

- - - - -

I. Einleitung

Die erste Beschreibung der Pankreasinseln geht auf Paul LANGERHANS (1869) zurück. LAGUESSE erkannte die epitheliale Natur der LANGERHANS'schen Inseln, von MEHRING und MINKOWSKI bewiesen ihre inkretorische Wirksamkeit und ihre Bedeutung für den Zuckerstoffwechsel, BANTING und BEST konnten schließlich 1921 das Insulin in gereinigtem Zustand darstellen.

Hinsichtlich der embryonalen Entwicklung des Inselapparates ist bisher folgendes bekannt: Die Inselanlagen finden sich embryonal im Epithel der Gänge, der primitiven Drüsenschläuche und der Endstücke des exokrinen Pankreasgewebes. Aus diesen Anlagen differenzieren sich im dritten Embryonalmonat (F.J. FALIN, 1967) Inselzellgruppen, von denen sich mehrere zusammentun und vom Mutterboden ablösen oder auch damit verbunden bleiben. Örtlich zusammenliegende Inselsprossen benachbarter Drüsenschläuche und Endstücke repräsentieren nach NEUBERT (1927) zusammen mit dem von ihnen eingeschlossenen Bindegewebe und den Gefäßen ein "Inselfeld". In dem Bindegewebsmantel der Gänge ist manchmal ein einziger Inselsproß in der Lage, sich durch Wachstum und Ablösung zu einer "Ganginsel" zu entwickeln. Neben den Inseln gibt es zahlreiche, verstreute Inselzellkomplexe, die sich bei nicht spezifischer Färbung der Beobachtung entziehen.

LANE (1907) und BENSLEY (1911-12) entdeckten zwei Zellarten in den Inseln des Meerschweinchens, die sie A- und B-Zellen nannten, und WEICHSELBAUM und KYRLE beschrieben 1909, scheinbar ohne von der früheren Arbeit LANES zu wissen, zwei verschiedene Arten von Zellen in den LANGERHANS'schen Inseln von menschlichen Embryonen. NEUBERT fand 1927 "trübe" und "helle" Zellen bei menschlichen Feten. Letztere

setzte er mit den B-Zellen von LANE und BENSLEY gleich. H. FERNER zeigte dann (1938) mit der Silbermethode nach GROS-SCHULTZE, daß die "trüben" Zellen den A-Zellen entsprechen. HELLMAN und seine Mitarbeiter (1960 - 1964) gelangten nach ihren Untersuchungen zu der Auffassung, daß die Silberzellen nicht allen A-Zellen entsprechen, sondern nur einem Teil und unterschieden darum A_1- und A_2-Zellen. Erstere sind die argyrophilen Zellen, während die anderen die Glucagonbildner sind. Neben FUJITA (1964 -1966) meinen dagegen auch einige andere Autoren (EPPLE, 1963; CAVALIERO und SOLCIA, 1964; CARAMIA et alt. , 1965; MUNGER et alt., 1965), daß die argyrophilen Zellen nicht A-, sondern D-Zellen seien. Die Meinungen über das Auftreten dieses ursprünglich von BLOOM (1931) beschriebenen Zelltyps (D-Zellen) im fetalen Inselapparat gehen gleichfalls auseinander: FERNER und STOECKENIUS (1950) , SCHULTZE-JENA (1953) und ROBB (1961) fanden, daß die fetalen Inseln praktisch frei von D-Zellen sind, während ITO et alt. (1961) und COMMIL (1962) berichten, daß diese von ihnen bei menschlichen Feten gefundenen Zellen zu B-Zellen heranreiften.

Beim Erwachsenen findet man A- und B-Zellen in einem Zahlenverhältnis von 1:4, beim Neugeborenen von 1:1. In der Fetalzeit ist das Verhältnis sogar noch mehr zugunsten der A-Zellen verschoben (FERNER, 1942; TERBRÜGGEN, 1948). Ganginseln enthalten lange Zeit, im Gegensatz zum Inselfeld, nur A-Zellen. B-Zellen können erst später und nur vereinzelt beobachtet werden. Der von NEUBERT beschriebene Inselaufbau, daß nämlich ein leicht exentrisch liegender "Kern" aus großen hellen B-Zellen von einer oder mehreren "Schalen" von A-Zellen umgeben ist, wurde von FERNER und später auch von anderen Autoren bestätigt. FERNER und STOECKENIUS zeigten, daß sich diese "Mantelinseln" erst mit der Pubertät alle in die endgültigen

LANGERHANS'schen Inseln umwandeln.

A- und B-Zellen sind in Struktur und Funktion voneinander verschieden. Die B-Zellen - große polyedrische Elemente - haben ein schwach farbbares Cytoplasma und einen großen, runden, hellen Kern mit fein verteiltem Chromatin. Wie man mit Experimenten beweisen konnte, sind sie die Insulinbildner. So gelingt es durch die Injektion von Alloxan, bei einigen Tieren im Inselapparat des Pankreas die B-Zellen selektiv zu zerstören, was zum Diabetes mellitus führt und einer entsprechenden Abnahme des Insulingehaltes der Bauchspeicheldrüse.
Die spindelförmigen A-Zellen haben einen kleinen, ovoiden, dunklen Kern mit reichlich grob strukturiertem Chromatin. A_1- und A_2- Zellen (HELLMAN) unterscheiden sich durch weit und eng liegende kugelförmige Granula. Die A_2-Zellen sind, wie man nach HELLMAN et alt. (1962-1963) mit großer Sicherheit annehmen kann, die Glukagon-Bildner. Sie färben sich stark mit Eosin an und liegen entlang den Inselkapillaren. Glukagon (BÜRGER) wirkt auf den Blutzucker in einem dem Insulin entgegengesetzten Sinne. Der Beweis für den Sitz des glykogenolytisch-hyperglykämisierenden Prinzips in den A-Zellen wurde von zwei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander erbracht: SUTHERLAND und de DUVE (1948), FERNER (1949), GAEDE (1949), GAEDE, FERNER und KASTRUP (1950).

Während die bisher erwähnten Autoren die orthologen Verhältnisse bei der Entwicklung des Pankreas untersucht haben, interessiert den Pathologen in erster Linie das Vorkommen abwegiger Entwicklungsformationen. Die zur Untersuchung gelangenden, spätfetalen Aborte sind größtenteils Ergebnis einer mehr oder minder stark ausgeprägten abartigen Entwicklung der Frucht. Der Grad der Fehlentwicklung hängt vom Zeitpunkt und von der Einwirkungsdauer der Irritation ab und führt zum Abort oder zur Frühgeburtlichkeit.

II. Fragestellung

Mit der orthologen und pathologischen Pankreas-Entwicklung speziell bei menschlichen Feten haben sich C. SLYFARTH (1920), N. NAKAMURA (1924), U.MEYSL (1951), K. KLOOS (1951), B.S.SCHULTZE-JENA (1952), F.J. FALIN (1967), F.BORCHARD und H.MÜNTEFERING (1964) und F.A. van ASSCHE (1968) besonders befaßt.

In der vorliegenden Arbeit soll über das Verhalten des Inselgewebes in der Bauchspeicheldrüse von Spätaborten bei Feten unter 1000 Gramm berichtet werden. In Anlehnung an die Untersuchungen der bereits erwähnten Autoren interessieren dabei quantitative Analysen. Die Ergebnisse unserer Auszählungen sollen untereinander mit den Befunden von C.SLYFARTH, N.NAKAMURA, K.KLOOS, B.S. SCHULTZE-JENA und F.BORCHARD und H.MÜNTEFERING verglichen werden. Außerdem wird versucht, ontogenetisch und pathogenetisch wichtige Korrelationen zu finden, zwischen diesen Inselbefunden auf der einen und anamnestischen Angaben und den dazugehörigen Placentabefunden auf der anderen Seite.

III. Material und Methode

Aus dem laufenden Sektionsgut der Jahre 1964, 1965, 1966 bis Juli 1967 wurden die Pankreaspräparate der Feten unter 1000 Gramm herausgesucht. Von 225 Früchten (mens IV-VII) waren nur 47 Präparate verwendbar. Eine einwandfreie Beurteilung des inkretorischen Bauchspeichelgewebes ohne Anwendung von spezieller Färbung wird erst bei Feten des vierten Monats möglich. Früchte von 1000 Gramm Körpergewicht sind im allgemeinen ca. sieben Monate alt. Somit liegen die Schnittpräparate des Pankreas von 47 Früchten zwischen dem vierten und siebenten Monat dieser Arbeit zugrunde. Feten,

deren Alter mit einem Wert zwischen zwei Graviditätsmonaten angegeben wurde, sind immer zu den älteren eingereiht worden. Das jeweilige Inselbild und die Scheitel-Fuß-Länge der Feten gaben dabei den Ausschlag.

Das Material besteht aus spontanen und arteficiellen Aborten. Es wäre von großer Bedeutung, sie unterscheiden zu können, denn die Feten von schnell verlaufenden arteficiellen Aborten dürften im allgemeinen eine orthologische Entwicklung ihrer Organe zeigen, während wir bei protrahiertem Verlauf und bei Spontanabgängen Entwicklungsschäden an den Früchten erwarten können. Bei einer lange anhaltenden, schließlich zum Abort führenden, starken Alteration der Placenta, als einem wichtigen, großen inkretorischen Organ des Feten müssen auch die übrigen Teile des inkretorischen Apparates der Frucht in Mitleidenschaft gezogen werden.

Die bei der Untersuchung verwandten Pankreasschnitte waren routinemäßig hergestellt, gefärbt und eingebettet worden.

Wegen der geringen Zahl und der Unhomogenität des Materials sowie der routinemäßigen Herstellung der Präparate sind keine statistisch verwertbaren Zahlen aufzustellen.

Die Sektion der in Formalin bewahrten Feten fand durchschnittlich zwei bis drei Tage nach Ausstoßung der Frucht statt. Das Pankreas wurde in aufsteigender Alkoholreihe entwässert und nach Behandlung mit Benzol in Paraffin gebettet. Etwa 4 mü dicke Paraffin-Schnitte wurden mit HE gefärbt und mit Diatex eingedeckt. Bei dieser Technik entstanden bis auf einen Fall nie exakte Längsschnitte.

Bei 120-facher Vergrößerung wurden die Präparate Blickfeld für Blickfeld nach Inseln durchmustert. Inselknospen, Inselzellsprossen und locker zusammengefügte Inselfelder wurden nicht berücksichtigt. Anschließend

wurden bei 320-facher Vergrößerung die Zellen aller Inseln eines Blickfeldes ausgezählt, das für das jeweilige Präparat repräsentativ erschien.

Eine differenzierte Auszählung der unspezifischen, sowie der A- und B-Zellen wurde nicht vorgenommen, da ein solcher Versuch bei der vorliegenden HE-Färbung zu ungenauen Ergebnissen führen würde. Bei einer Reihe dafür geeigneter Fälle (siehe Seite 16ff) wurden die Relationen der differenten Inselelemente überschlägig bestimmt.

Bei der Auswertung der Anamnesen wurde besonders geachtet auf das Alter der Mutter, die Zahl der vorausgegangenen Geburten und Aborte, auf Krankheitszustände, familiäre und andere Belastungen (das Vorliegen eines Praediabetes oder Diabetes, einer Toxoplasmose, von Affektionen der Nieren oder der ableitenden Harnwege) und auf Mißbildungen des Genitale.

Die Placenten wurden hinsichtlich des Placenta-Kind-Quotienten und histologischer Besonderheiten ausgewertet (DÖRING und KLOOS 1964; KLOOS und VOGEL 1968).

IV. Befunde

1. Quantitative Analyse

a) Auszählung von Pankreasinseln und -zellen

Tabelle 1 enthält die Mengen an Inseln und Inselzellen der von uns untersuchten fetalen Bauchspeicheldrüsen. Sie werden nach dem Entwicklungsalter der Frucht geordnet wiedergegeben. - Danach wird ersichtlich, daß Art und Menge des Inselgewebes große Differenzen, selbst bei gleichaltrigen Früchten, aufweisen.

Tabelle I : Auswertung des fetalen Inselapparates bei Aborten mens IV - VII

Lfd. Nr.	Präp. Nr.	Mens	Fet(g)	Inseln/ 50 qmm	Zellen/ Insel	Inselzel./ 50 qmm
1	E 573/67	IV	144	119	46	5.474
2	E 1491/67	IV	96	166	118	19.588
3	E 4117/67	IV	65	83	96	7.968
4	E 5180/66	IV	130	207	70	14.490
5	I 771/65	IV	50	289	45	13.005
6	E 2048/67	V	417	165	46	7.590
7	E 512/67	V	150	234	270	63.180
8	E 517/67	V	295	341	79	26.939
9	E 1862/67	V	360	165	89	14.685
10	E 2235/67	V	192	207	118	24.426
11	E 3725/67	V	320	186	133	24.738
12	E 1437/66	V	425	206	111	22.866
13	E 2418/66	V	175	124	53	6.572
14	E 5418/66	V	146	269	130	34.970
15	E 5524/66	V	184	128	67	8.576
16	E 5621/66	V	226	148	146	21.608
17	E 2186/65	V	148	124	101	12.524
18	E 3861/65	V	255	197	68	13.396
19	E 4671/65	V	270	174	114	19.836
20	E 4727/65	V	295	165	87	14.355
21	I 1985/66	V	260	277	122	33.794
22	I 70/65	V	300	193	87	16.791
23	I 1263/65	V	100	248	113	28.024
24	E 409/66	VI	530	364	58	21.112
25	E 1270/67	VI	447	298	165	49.170
26	E 1358/67	VI	531	189	128	24.192
27	E 1445/67	VI	524	251	124	31.124
28	E 1740/67	VI	700	174	164	28.536
29	E 4331/65	VI	800	199	96	19.104
30	E 1188/64	VI	-	190	97	18.430
31	I 44/67	VI	550	215	76	16.340
32	I 612/67	VI	450	182	55	10.010
33	I 1135/66	VI	535	184	75	13.800
34	I 55/65	VI	470	138	75	10.350
35	I 148/65	VI	410	248	79	20.292

Lfd. Nr.	Präp.Nr.	Mens	Fet(g)	Inseln/ 50 qmm	Zellen/ Insel	Inselzel. /50 qmm
36	I 908/65	VI	490	125	69	8.625
37	E 4902/65	VII	840	171	883	14.193
38	E 1108/67	VII	495	265	128	33.920
39	E 891/66	VII	830	124	186	23.064
40	E 1688/66	VII	510	159	71	11.289
41	E 4832/66	VII	780	142	58	8.236
42	E 652/64	VII	700	331	76	25.156
43	E 3440/64	VII	700	366	82	30.012
44	T 888/66	VII	740	235	135	31.725
45	I 1027/66	VII	730	165	66	10.890
46	I 1797/66	VII	810	265	107	28.355
47	I 411/64	VII	700	248	92	22.816

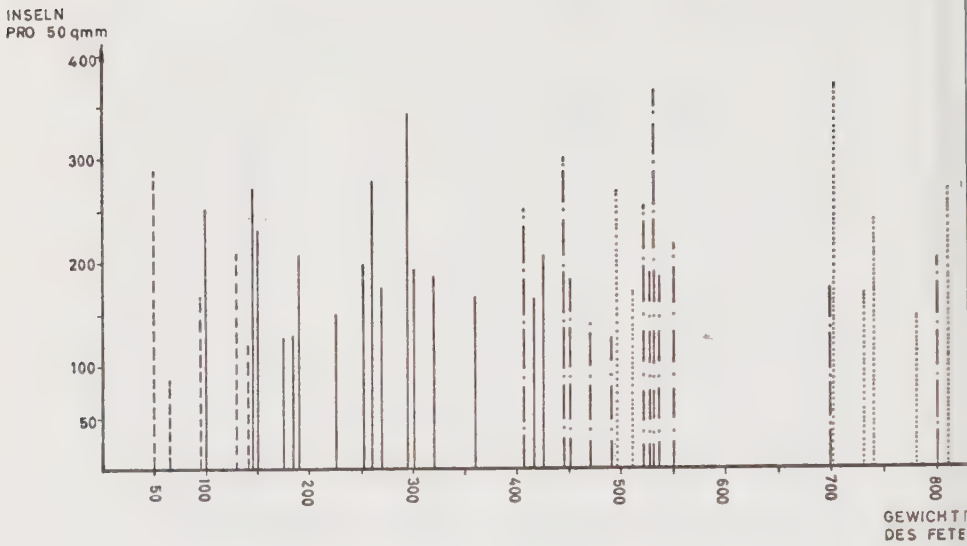
b) Vergleich der gefundenen Werte untereinander und mit denen anderer Autoren

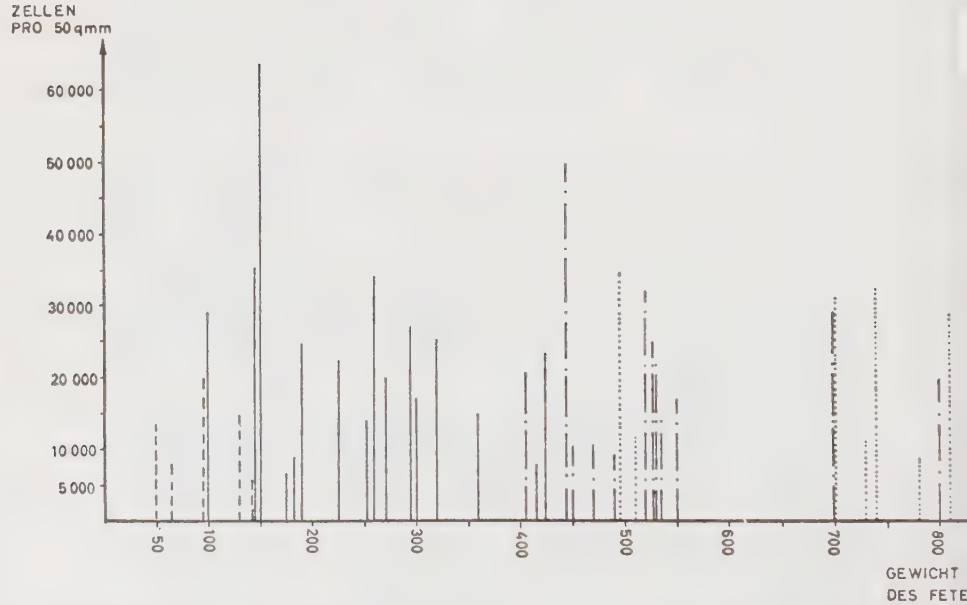
Um die von uns gefundenen Werte mit denen anderer Autoren vergleichen zu können, für den Leser eine schnelle Übersicht zu ermöglichen und ein Maß für die ontogenetischen Untersuchungen zu gewinnen, haben wir die Durchschnittszahlen für die jeweiligen Graviditätsmonate errechnet.

Bei der Unhomogenität unseres Materials würde die alleinige Bestimmung des arithmetischen Mittels ein falsches Bild ergeben. Wir haben aus diesem Grunde in der graphischen Darstellung 1a und 1b die Insel- bzw. Inselzell-Zahl gegen das Alter (Körpergewicht) der Feten aufgetragen, um daraus den Medianwert zu ermitteln. Die Ergebnisse zeigt Tabelle II:

Grav.M.	Zahl d. Fälle	Inseln/50 qmm arithm.	Median	Zellen/ Insel	Inselzellen/ 50 qmm
IV	6	173	166	60	10.200
V	18	192	190	108	20.628
VI	14	223	190	101	20.907
VII	9	225	235	97	22.310

Tabelle II: Quantitative Inselbefunde für den vierten bis siebenten Graviditätsmonat (unsere Untersuchung)





DARSTELLUNG 1A UND B
INSEL - UND ZELLZAHL PRO 50 qmm IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER BZW. GEWICHT DER FETEN
(MENS IV – – – – , MENS V ——— , MENS VI —·— , MENS VII ·····)

Die sehr detailliert dargestellten Auszählungen von SEYFARTH (1926) wurden auf ähnliche Weise verdichtet. Wegen der geringen Zahl der Fälle und der relativen Symmetrie konnte hier auf die Bestimmung des Medianwertes verzichtet werden.

Grav.Mon.	Zahl d. Fälle	Inseln/ 50 qmm	Zellen/Insel
IV	2	194	-
V	3	290	-
VI	7	428	-
VII	1	479	-

Tabelle III: Quantitative Inselbefunde, mens IV-VII (C.SEYFARTH)

Bei SEYFARTH war keine Zellzahl pro Insel verzeichnet (sondern Inseldurchmesser). N.MAKAMURA hat 1924, abgesehen von älteren Früchten, die Inseln eines Feten des siebenten Graviditätsmonats ausgezählt und 452 Inseln pro 50 qmm gefunden, was dem Wert von SEYFARTH entspricht.

1951/52 fanden K.KLOOS und B.S. SCHULTZE-JENA folgende Werte:

Grav.Mon.	Zahl d. Fälle	Inseln/ 50 qmm	Zellen/ Insel	Inselzellen/ 50 qmm
IV	1	420	38	15.200
V - VI	1	270	46	11.224
VII	1	250	96	24.000

Tabelle IV: Quantitative Inselbefunde bei Feten verschiedenen Alters (K.KLOOS und B.S.SCHULTZE-JENA)

Fall 1 und 2 wurden von K. KLOOS bearbeitet und später von B.S. SCHULTZE-JENA noch einmal mit nahezu gleichem Ergebnis (M. IV = 400; M.V = 244) durchgezählt. Fall 3 wurde allein von SCHULTZE-JENA untersucht.

F.BORCHARD und H.MÜNTEFERING bearbeiteten den Inselapparat des Pankreas von 300 frühkindlichen Todesfällen. Festgestellt wurden bei jedem Organ der mittlere In-

seldiameter, der maximale Diameter, die prozentuale Flächenbeteiligung des Inselgewebes am Pankreasparenchym und auch die Inseldichte, deren Normalwerte wir hier zum Vergleich heranziehen wollen:

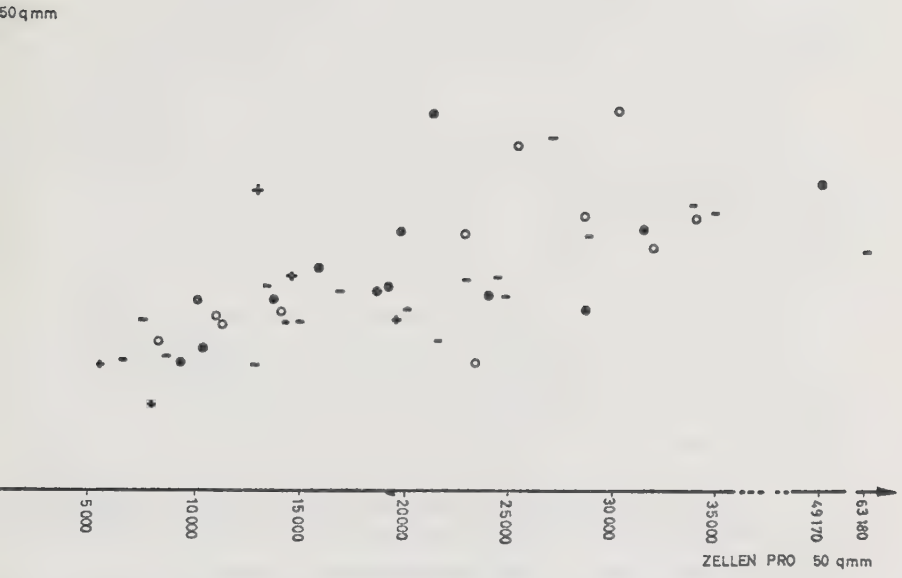
Grav.Mon.	Zahl d. Fälle	Inseln/50 qmm
V	3	296.2
VI	13	278.3
VII	29	302.o

Tabelle V: Inseldichte bei Feten verschiedenen Alters (F. BORCHARD und H.MÜNTEFERING)

Die Auszählungen anderer Autoren, z.B. E.BARGMANN (1939) und H. FERNER (1947) beruhen auf Material, das von älteren Individuen gewonnen wurde.

Die drei von K. KLOOS und B.S.SCHULTZE-JENA untersuchten Feten waren dem laufenden Sektionsgut entnommen, boten aber keinen Anhalt für "endokrine Regulationsstörungen" und ließen somit normale Verhältnisse erwarten. Auch SEYFARTH, NAKAMURA und MÜNTEFERING untersuchten die gesunde Entwicklung des fetalen Pankreas. In unserm Material ist die orthologische Entwicklung auf wenige Fälle beschränkt.

Bevor ein weiterer Vergleich möglich ist, ist es erforderlich, die Zellzahl in Abhängigkeit von der Menge der Inseln darzustellen (Abb. 2).



2
ER INSELZELLZAHL IN ABHÄNGIGKEIT VON DER MENGE DER INSELN
MENS V – ,MENS VI ● ,MENS VII ○)

Diese graphische Darstellung zeigt, daß bei unseren Fällen mit zunehmender Inselzahl die Zellzahl ansteigt. Wir sehen auch deutlich, daß diese Zunahme weitgehend unabhängig vom Gestationsalter der Frucht ist. Markant ist lediglich, wie wir später noch sehen werden, eine Verdoppelung der Inselzellen vom 4. zum 5. Graviditätsmonat und während des letzteren.

Bei der quantitativen Analyse war der eindrucksvollste Befund die große Schwankungsbreite. Man findet sie in allen Monaten, und sie dürfte vornehmlich durch das sehr gemischte, zum Teil pathologische Material bedingt sein. Dazu folgende Aufstellung:

	mens IV	mens V	mens VI	mens VII
Inseln/50qmm	83	124	125	142
	3½f.	2½f.	2f.	1½f.
	289	341	198	266
Zellen/50qmm	5474	6572	8625	8235
	3f.	10f.	6f.	4f.
	19588	63180	49170	53920
Zellen/Insel	45	46	55	66
	2½f.	6f.	3f.	3f.
	118	270	165	186

Tabelle VI: Die Schwankungsbreite bei der Auszählung der Inseln und Zellen pro 50 qmm und Zellen/Insel für die verschiedenen Graviditätsmonate.

Wenn es darum geht, die Pathogenese von Entwicklungsabartigkeiten des fetalen Inselgewebes aufzuklären, wird gerade die Gegenüberstellung von Fällen mit einer extrem großen Schwankungsbreite der Inselgewebsmasse aufschlußreich sein. Wir haben derartige Fälle einer entsprechenden speziellen Analyse unterzogen (s.u.)

Betrachten wir die Verhältnisse für den vierten, fünften, sechsten und siebenten Graviditätsmonat getrennt, so erhalten wir folgendes Bild:

mens IV: Bei den ersten fünf Fällen schwankten die Inselzahlen zwischen 83 und 289 pro 50 qmm, also um mehr als den dreifachen Wert, wobei interessanterweise das Körpergewicht der beiden Feten, die die extremsten Werte boten, annähernd gleich und niedrig war (50 bzw. 65 Gramm). Die Zellzahlen differierten ebenso: von 5474 bis 19588 / 50 qmm nahmen sie um das Dreifache zu, während sich die Zahl der Zellen pro Insel verdoppelte (45 -118) . Die Inselgröße war also gar nicht so unterschiedlich. Nur wenn man die Inselzahl mit in Betracht zieht, werden die außerordentlichen Mengenunterschiede der endokrinen Zellelemente pro

Flächeneinheit deutlich. Wir hatten es also bei den quantitativen Differenzen des Inselgewebes von Aborten im vierten Monat mit einer erheblichen Vermehrung der Inseln zu tun, und zwar viel deutlicher als dies bei Aborten der späteren Monate der Fall war, während die Zahl der Zellen pro Insel nicht besonders stark zunahm.

ens V: Aus dem fünften Graviditätsmonat lagen 18 Fälle vor. Die Zahl der Inseln pro 5o qmm lag zwischen 124 und 341, differierte also um das Zweieinhalbfache. An Inselzellen fanden wir 6598 bis 63180 pro 5o qmm, also sich um das Zehnfache unterscheidende Werte, während sie im vierten Monat nur um das Dreifache schwankten. Pro Insel wurden 46 bis 27o Zellen gezählt. Die Inselgrößen schwankten also erheblich (im Gegensatz zu mens IV). Die auffälligste Erscheinung hinsichtlich der quantitativen Differenzen des Inselgewebes bei Aborten im fünften Monat also bezogen sich auf die Zunahme der Zellen.

ens VI: Die Inselzahl der 13 Pankreaspräparate des sechsten Graviditätsmonates schwankte zwischen 125 und 298 pro 5o qmm, also um gut den zweifachen Wert. Zellen fanden wir 8628 bis 49280 pro Flächeneinheit. Die Zellzahl pro Insel differierte im Gegensatz dazu nicht so deutlich, 55 bis 165 Zellen pro Insel.

ens VII: 11 Pankreaspräparate wurden für den siebenten Monat ausgezählt. Die Inselzahlen differierten um das Eineinhalbfache: 142 bis 366 Inseln pro 5o qmm, während die Zellen pro 5o qmm zwischen 8225 und 33980 schwankten. Wir fanden also den vierfachen Wert. Die Zahl der Zellen pro Insel lag zwischen 66 und 186. Die Entwicklung wies somit im sechsten und siebenten Monat gegenüber der vorangegangenen Proliferationsphase die Züge eines mehr stetigen Wachstums auf.

Es stellt sich die Frage, ob man trotz der erheblichen und auf unterschiedliche Weise zustandekommenden Schwankungen der Inselgewebsmenge aus den geschilderten Daten eine Aussage über die regelhafte Entwicklung im Verlauf der besprochenen vier Monate machen kann. Anhand der folgenden Aufstellung wird deutlich, daß die Zahl der Inseln und die der Inselzellen pro 5o qmm von mens IV bis mens VII zunimmt:

Die Inseln kommen von 17o auf 23o und die Inselzellen von 1o2oo auf 2231o.

	Inseln/ 5o qmm	Zunahme um:	Zellen/ 5o qmm	Zunahme um:
mens IV	17o		1o2oo	
mens V	191	21	2o628	1o428
mens VI	2o6	15	2o9o7	279
mens VII	23o	24	2231o	14o3

Hervorstechend ist die Verdoppelung der Inselzellen vom vierten zum fünften Graviditätsmonat.

Wir hatten schon früher (Seite 11, bei der allgemeinen Betrachtung der Schwankungsbreite) beobachtet, daß die Inselzellzahl auch während des fünften Monats zunimmt.

Vergleichen wir unsere Werte für Inseln und Zellen mit den Befunden anderer Autoren (dazu Tabellen II, III, IV und VII), so wird deutlich, daß die Menge der Inseln vom 4. zum 7. Graviditätsmonat bei SEYFARTH, MÜNTEFERING und uns eine mehr oder weniger aufsteigende Linie beschreibt (194-479 bzw. 296.2 (m.V) - 3o2 bzw. 17o-23o), während sie bei K.KLOOS und B.S. SCHULTZE-JENA abnimmt (42o-25o). MÜNTEFERING und wir sahen im Vergleich zu den anderen Autoren eine geringere Veränderung der Inselzahl im Verlauf des zweiten Trimenons. Auch liegen die Werte im Bereich der gleichen Schwankungsbreite. Unsere Werte für mens IV sind in der gleichen Höhe wie die von SEYFARTH (17o bzw. 192) und für mens VII wie die von SCHULTZE-JENA (23o bzw. 25o). Die übrigen differieren erheblich.

Ursachen für die Diskrepanz sind auf unserer Seite wohl in der Art des Materials, seiner Verarbeitung und unspezifischen Färbung und auf der Seite der anderen Autoren in der geringen Zahl der Fälle zu suchen.

Betrachten wir die Ergebnisse für die Inselzellen pro 5o qmm (Tabellen II und IV), so finden wir die Werte in der gleichen Größenordnung wie die von K.KLOOS und

B.S. SCHULTZE-JENA. Sowohl bei diesen Autoren als auch in unserer Untersuchung nehmen die Inselzellen während der fetalen Entwicklung zu. Annähernd das gleiche Ergebnis bekommen wir bei der Analyse der Zellen pro Insel. SEYFARTH und MÜNTEFERING haben den Inseldurchmesser gemessen und nicht die Zellzahl bestimmt. Ein Vergleich mit ihren Werten ist folglich nicht möglich.

	Inseln pro 5o qmm				Zellen pro 5o qmm			
Unsere Werte	IV	V	VI	VII	IV	V	VI	VII
	17o	191	2o7	23o	1o2oo	2o628	2o987	2231o
C.SEYFARTH	194	29o	428	479	-	-	-	-
K.KLOOS u.B.S. SCHULTZE-JENA	42o		27o	25o	152oo	11224		24ooo
F.BORCHARD u. H.MÜNTEFERING	-	296,2	2783	3o?	-	-	-	-

Tabelle VII: Gegenüberstellung der Insel-und Zellzahlen (mens IV-VII) verschiedener Autoren.

2. Qualitativ pathogenetische Analyse

Eine quantitative Analyse des fetalen Inselapparates läßt somit manche Frage offen. Um die Gründe für die große Schwankungsbreite der Inselgewebsmenge näher kennenzulernen, wurde anhand von 19 Fällen versucht, Zusammenhänge zu finden zwischen den Pankreasbefunden, Befunden der Placenta und klinisch-anamnestischen Daten. Die Begrenzung der Fälle ergab sich aus den dazu notwendigen Voraussetzungen. Die Einteilung der Placentareifungsstörungen erfolgte hauptsächlich nach der Aufstellung von M.VOGEL (1968).

I. Gruppe:
1. disseminierte Persistenz embryonaler Zottenstrukturen;
2. diskordant retardierte Zottenstrukturen;
3. Ramifikationsarrest.

II. Gruppe:
1. Reifungsdissoziation II (zentroperipher diskontinuierliche Vaskularisationsstörung);
2. interkalarer Ramifikationsdefekt.

III. Gruppe:
1. konkordant retardierte Zottenstrukturen mit retikulärem Stroma (Typ A);
2. konkordant retardierte Zottenstrukturen mit fibroblastischer Metaplasie des Stromas (Typ B).

Der Übersichtlichkeit wegen sind die Fälle dem Alter nach geordnet. Drei Früchte sind mens IV, sechs mens V, fünf mens VI und wieder fünf mens VII. Die Verteilung auf die verschiedenen Graviditätsmonate ist also in etwa gleich.

a. Kasuistik

Fall 1 lfd. Nr. 2 E 1491/67

Mutter: 27 J
1963 Abort mens IV
November 1964 Toxoplasmose, die behandelt wurde.
Menses: 12/ 28/ 3-7
Mitte Jan. Schmierblutung, Unterleibsbeschwerden.
12.März gleiche Symptome
15.März Fruchtausstoßung, Curettage
Toxoplasmose: KBR ∅ , SFT 1:64;
Plac.-Befund: Placentitis scerosans toxoplasmotica bei discordant retardierten Zottenstrukturen.
Fet: männl. IV 15 cm SFL 96 g PKI[x] o.66
Histologischer Pankreasbefund:
166 (170)[xx] Inseln/5o qmm 118(6o) Zellen/Insel.
Der Pankreas machte einen vorgereiften Eindruck. Breite ödematöse Bindegewebszüge trennten die Läppchen voneinander. Die Inseln enthielten absolut und relativ viel Zellen, davon deutlich mehr B- als A-Zellen.

x) Placenta/Kind/Gewichtsindex = Placentaquotient

xx) Zahlen in Klammern bedeuten Durchschnittswerte für die entsprechenden Monate.

Fall 2 Lfd. Nr. 4 E 518o/66

Mutter 25 J.
Nur Kinderkrankheiten
1961 Abort mens V
1963 Spontangeburt, gesundes Mädchen
Menses: 16/28/6
Ende August Schmierblutungen, 7.11. Wehen,
8.11. Abort, Cürettage.
Plac.-Befund: Ramifikationsarrest, Placentitis und Amnitis.
Fet: männl. IV 19 cm 13o g PKI 1,4
Histologischer Pankreasbefund:
2o7 (17o) Inseln/5o qmm 7o(6o) Zellen/Insel
Das Pankreas war ausgesprochen inselreich, die Entwicklung des endokrinen Gewebes war sehr weit fortgeschritten. Es fanden sich relativ viel Mantelinseln[x)], wie dies für den Inselapparat eines 6 Monate alten Feten charakteristisch ist (FERNER, STOECKENIUS). Neben den Mantelinseln befanden sich solche, die ausschließlich aus B-Zellen bestanden[xx)].

x)vergl. Abb. 1A

xx)vergleiche Abb. 1B

Fall 3 Lfd. Nr. 5 I 771/65

Mutter 24 J.
Nie ernstlich krank.
1961 Entbindung 1962 Abort mens IV, Cürettage .
Juli Unterleibsschmerzen, Ausbleiben der Regel,
August: Blutungen; 16.8. Hausärztin
10.9. Abortbeginn
10./11.9. Abgang von Frucht und Placenta, Cürettage;
RR 95/65
Puls 72/Min. BSG 25/42
Plac.-Befund: Hochgradige Reifungsretardierung
mit Ramifikationsarrest (embryonales Stroma mit
Hofbauerzellen und geringer Vaskularisierung).
Große intervillöse Deciduareste mit Fibrinoid.
Basale Placentitis, bes. am Rande mit Nekrosen,
phlegmonöse Amnitis.
Fet: männl. IV 11 cm 50 g PKI 1,3
Histologischer Pankreasbefund:
289 (170) Inseln/50 qmm 45 (60) Zellen/Insel.
Zahlreiche Inseln mit deutlicher B-Zellenhyper-
plasie. Vereinzelt Bandinseln.

Fall 4 Lfd. Nr. 7 E 512/67

Mutter 26 J.
Masern, Scharlach, häufig Angina.
1956 Appendektomie, 1957 Tonsillektomie,
I-gravida
Menses: 12/28/6; L.R. 20. 9. 66
Seit Oktober Unterleibsschmerzen
15. 1. Blasensprung
29. 1. Nabelschnurvorfall;
Abort, Cürettage
Plac.-Befund: Herdförmig disseminierter Ramifikationsarrest. Fibroblastenwucherung. Intervillöses Fibrinoid mit Verkalkung. Placentitis, Amnitis.
Fet: weibl. V 19cm 150 g PKI 0,57
Histologischer Pankreasbefund:
234 (191) Inseln/ 50 qmm 270(108) Zellen/Insel.
Pankreas stark ödematös. Auffallend viel unscharf begrenzte und retikulierte Inseln, zum Teil aus kleinen, meist undifferenzierten Zellen.

Fall 5 Lfd. Nr. 8 E 517/67

Mutter 23 J.
Masern, Röteln, Kinderlähmung, Tonsillektomie.
I-Gravida
Menses: 12/22/5; L.R. 12.9.66
26. 1. Blasensprung; 28. 1. Wehen, Abort.
Plac.-Befund: Geringgradiger Ramifikationsarrest bei discordanter Reifungsstörung. Hydrops placentae. Viel intervillöses Fibrinoid.
Fet: weibl. V 24 cm 295 g PKI 0,46
Histologischer Pankreasbefund:
341 (191) Inseln/ 50 qmm 79 (108) Zellen/Insel.
Die Inselzahl überstieg den Inseldurchschnitt von gleichaltrigen Feten fast um das Doppelte. Ödematöse Inseln, meist aus indifferenten Zellen, doch auch mit A-und B-Zellen.

Fall 6 Lfd. Nr. 10 E 2235/67

Mutter 40 J.
Windpocken, 1941 Appendektomie, 1945 Entbindung.
1964 Furunkulose rechter Unterarm
Blutgruppe 0 rh (-)
Menses: 15/28/3-4; L.R.: nicht erinnerlich .
18.4. Flüssigkeitsabgang, wehenartige Schmerzen;
29.4. Ausstoßung eines frischtoten Feten.
Plac-Befund: Hochgradige Reifungsverzögerung des Zottenapparates mit herdförmiger Persistenz embryonaler Strukturen und Ramifikationsarrest. Subakuter Zottenkollaps, basale Placentitis und akute Amnitis.
Fet: männl. V 17,5cm 192 g PKI 0,92
Histologischer Pankreasbefund:
207 (191) Inseln/ 50 qmm 118 (108) Zellen/Insel.
Beide Pankreasanteile, der exkretorische als auch inkretorische, zeigten reifere Strukturen, als dem Alter des Feten entspricht. Auffallend viel Inselknospen und große Inseln mit überraschend weit fortgeschrittener Zelldifferenzierung. B-Zellen überwogen zahlenmäßig bei weitem. Die B-Zellenhyperplasie scheint sich direkt aus dem Indifferenzstadium entwickelt zu haben, ohne daß das Bild zuvor von hauptsächlich A-Zellen beherrscht wurde, wie es bei der normalen Entwicklung üblich ist. Die wenigen A-Zellenverbände waren locker, retikuliert angeordnet. Vereinzelt waren Mantelinseln zu finden.

Fall 7 Lfd. Nr. 12 E 1437/66

Mutter 3o J.
Masern, 1963 und 1964 Entbindungen; Jan. 1965 Appendektomie. Kein Kinderwunsch.
Menses: 14/14-28/5 (erst seit Appendektomie sehr unregelmäßig).
Seit 18. 3. Blutungen, Schmerzen; 22.3. Abort, RH 95/7o. Manuelle Placentalösung, Cürettage.
Plac.-Befund: Kleinherdiger Ramifikationsarrest, bei ausgedehnter, dissoziierter Frühreife des Zottenapparates Typ II, mit herdförmiger Angomatose Typ A und geringen Grades Typ B.
Marginale, haemorrhogisch nekrotisierende Placentitis; akuter, roter Infarkt.
Fet: männl. V 25 cm 425 g PKI nicht bestimmbar.
Histologischer Pankreasbefund:
2o6 (191) Inseln/5o qmm 111(1o8) Zellen/Insel.
Weit entwickelter Inselapparat mit für diesen Graviditätsmonat ungewöhnlich viel Mantelinseln.

Fall 8 Lfd. Nr. 17 E 2186/65

Mutter 37 J.
Übliche Kinderkrankheiten.
I gravida
Menses: 11/28/5
17.5. Schmerzen, starke Blutungen, Blasensprengung, Beinvorfall, Ausräumung.
Plac.-Befund: Ausgedehnte Persistenz embryonaler Zottenstrukturen; Übergang in Ramifikationsarrest.
Fet: weibl. V 21 cm SFL 148 g PKI nicht bestimmbar.

Histologischer Pankreasbefund:
124 (191) Inseln/50 qmm 101(80) Zellen/Insel.
Vorliegender Pankreasschnitt nur 3,63 qmm groß, daher keine zuverlässige Aussage über Zahl und Größe der Inseln. Auf der anderen Seite war aber das Präparat so eindrucksvoll, daß es ausgewertet werden sollte. Die Pankreasentwicklung war äußerst vorangetrieben, das Zellbild ungewöhnlich differenziert. Massenhaft Blutbildungsherde im Interstitium.

Fall 9 Lfd. Nr. 11 E 3725/67

Mutter 23 J.
Windpocken, 1959 Appendektomie, 1960 Tonsillektomie, 1962 und 1963 Entbindungen, 1967 Dermatitis (stat. Aufnahme).
Menses: 13/28/4 ; L.R.: 7.3.67
16.7. Wehen, Abgang von Fruchtwasser.
18.7. Fruchtausstoßung, Nachcürettage.
Plac.-Befund: Ramifikationsarrest, Placentitis, Amnitis.
Fet: weibl. V 22 cm 320 g PKI nicht bestimmbar.
Histologischer Pankreasbefund:
186 (191) Inseln/50 qmm 133(108) Zellen/Insel.
In dem altersentsprechend entwickelten exokrinen Drüsengewebe lagen meist sehr große, ödematöse Inseln, in denen die Zellen häufig in Mantelinselformationen angeordnet waren. Vereinzelt fand man großflächige, retikulierte Zellhaufen, die Riesenzellen enthielten.

Fall 10 Lfd. Nr. 24 E 409/66

Mutter 17 J.
Nie ernstlich krank.
I gravida
Menses: 11/30/6; L.R. 18. 8. 65
25. 1. starke Blutung, Abort, Cürettage.
Plac.-Befund: Zottenödem bei Ramifikations-arrest. Relativ viel intervillöses Fibrinoid.
Fet: männl. VI 28 cm 530 g PKI 0,26
Histologischer Pankreasbefund:
364 (207) Inseln/50 qmm 58 (101) Zellen/Insel.
In dem unreifen exokrinen Pankreasgewebe lagen auffallend zahlreiche, weitentwickelte Inseln, die aus cytoplasmareichen Zellen bestanden. Die vereinzelt vorkommenden Mantelinseln hatten einen großen B-Zellenkern.

Fall 11 Lfd. Nr. 23 E 1270/67

Mutter 19 J.
Masern, Mumps, Scharlach, 1963 Appendektomie.
I gravida
Menses: 12/28/4; L.R. 4. 11. 66
Schon vor 14 Tagen ziehende Schmerzen, die aber wieder verschwanden. 6.3. Blasensprengung, 7.3. Fruchtausstoßung, Cürettage.
Toxoplasmose: KBR neg. SFT 1:64
Plac.-Befund: Schwere Reifungsverzögerung im Sinne des Ramifikationsarrestes mit Übergang in discordante Reifungsretardierung.
Fet: weibl. VI 28,5 cm 447 g PKI 0,33
Histologischer Pankreasbefund:
298 (207) Inseln/ 50 qmm 165(101) Zellen/Insel
Im Gegensatz zum relativ unreifen exokrinen Gewebe gut differenzierte, zum Teil übergroße Mantelinseln. Die Inseln waren nicht nur weit entwickelt, sondern auch sehr zahlreich.

Fall 12 Lfd. Nr. 12 I 148/65

Mutter 18 J. (led.)
Mumps, Windpocken, Appendektomie (1962).
I gravida
Menses: 13/25-28/3-5 stark; L.R.: 18. 9. 64
22. 2. Wehen, Schmierblutungen; Sprengung der Blase, digitale Ausräumung, Curettage.
Plac.-Befund: Dissoziierte Reifungsstörung Typ II (centroperipher diskontinuierliche Vascularisationsstörung) mit eng disseminierten Bezirken von Ramifikationsarrest.
Fet: weibl. VI 28 cm 410 g PaI 0,31
Histologischer Pankreasbefund:
248 (207) Inseln/ 50 qmm 79(101) Zellen/Insel
Die Inseln im hypoplastischen exokrinen Gewebe des Pankreas waren klein, aber in großer Zahl vorhanden. Im Gegensatz dazu fand man vereinzelte Inselläppchen. Das Endokrinium bestand ganz überwiegend aus B-Zellen.

Fall 13 Lfd. Nr. 28 E 1740/67

Mutter 29 J.
1949 Appendektomie, 1962 Tonsillektomie.
I gravida
Menses: 13/30/3-4; L.R.: 15. 10. 66
Seit 3.4. wehenartige Schmerzen, später Blutungen.
4.4. Sectio caesarea wegen Placenta praevia .
Sehr starke fibrinolytische Blutung.
Plac.-Befund: Konkordante Reifungsretardierung der Placenta, Typ B, mit Fibroblastenmetaplasie des Stromas. Eihautsklerose.
Fet: weibl. VI 30 cm 700 g PKI 0,17
Histologischer Pankreasbefund:
174 (207) Inseln / 50 qmm 164 (101) Zellen/Insel
Die Inseln des Pankreas waren locker, retikuliert und kleinzellig. Auffallend reichlich Blutbildungsherde mit besonders viel Erythroblasten. Daneben erhebliche Stauungshyperämie der Blutgefäße.

Fall 14 Lfd. Nr. 32 I 612/67

Mutter 32 J.
1955 mens VII tot
1957 mens VII tot
1963 mens VII tot
Menses: 16/28/7; L.R.: 10.11.66
8.4. Schmierblutungen; 10.4. Fruchtausstoßung; Curettage.
Plac.-Befund: Ramifikationsarrest mit ausgedehnter kompensatorischer Kapillarisierung des trotzdem frühembryonal strukturierten Stromas; herdförmig angiomatöse Endzotten mit Stoffwechselmembranen (Typ A). Großes Randhämatom. Choriale Placentitis und Amnitis.
Fet: weibl. VI 27 cm 450 g PKI 0,42
Histologischer Pankreasbefund:
182 (207) Inseln/50 qmm 55(101) Zellen/Insel
Im unreifen endokrinen Pankreasgewebe fand man neben einer auffallenden Stauungshyperämie viele Blutbildungsherde, kenntlich an den gut sichtbaren Erythroblasten. Die A-Zellen überwogen gegenüber den Insulinproduzenten etwas, was diesem Graviditätsmonat völlig entspricht.

Fall 15 **Lfd. Nr. 42** **E 652/64**

Mutter 23 J. (led.)
Masern
I gravida
Menses: 16/23-30/4 unregelmäßig; L.R.: 17.9.63
Blutgruppe 0 rh(-)
20.2. Blasensprung, 22. 2. Wehenbeginn,
23.2. Geburt, Cürettage.
Plac.-Befund:
Geringe herdförmige Persistenz embryonaler Zottenstruktur, Übergang in etwas weiter ausgedehnten (herdförmig) Ramifikationsarrest. Ferner Übergang in noch stärker ausgeprägte diskordante Reifungsstörung mit Fibroblastenproliferation. Leichte Ödemsklerose der primitiven Zotten. Schwere Placentitis und Amnitis sowie Omphaloarteriitis.
Fet: männl. VII 32 cm 700 g PKI 0,31
40 Min. gelebt.
Histologischer Pankreasbefund:
331 (230) Inseln/ 50 qmm 76 (100) Zellen/Insel
Sowohl das endokrine als auch das exokrine Gewebe waren in der Entwicklung zurückgeblieben. Es fanden sich zwar sehr zahlreiche, aber in ihrem Zellbild retardierte Inseln.[x] (Sie lagen nicht als Mantelinseln vor, wie es für dieses Alter wenigstens teilweise zu erwarten wäre). Die A-Zellen überwogen bei weitem, und die Inseln, die fast nur aus A-Zellen bestanden, waren sehr reich an Gefäßen.[xx]

x) vergleiche Abb. 2
xx) vergleiche Abb. 2

Fall 16 Lfd. Nr. 43 E 3430/64

Mutter 25 J.
Masern, Windpocken, Wanderniere bds., oft Nierenerkrankungen; 1963 Steißbeinoperation;
Entbindungen: 1957, 58, 61, 62;
Menses: 13/28/5-6 ; L.R.: 25. 3. 64
Spontangeburt eines Mädchens, das leise schrie und Schnappatmung zeigte (70 Min. gelebt).
Plac.-Befund: Maturitas retardata Typ A.
Retroplacentares Hämatom. Placentitis,
Amnitis, Omphaloarteriitis.
Fet: weibl. VII 33 cm 700 g PKI 0,37
Histologischer Pankreasbefund:
366 (230) Inseln / 50 qmm 82(97) Zellen/Insel.
Ausgesprochen unreifes endokrines Pankreasgewebe.
Kleine Inseln waren in großer Zahl vorhanden,
während man Mantelinseln nur vereinzelt fand.

Fall 17 Lfd.Nr. 38 E 1108/67

Mutter 23 J.
Vater: diabetes mellitus
Selbst nie krank gewesen. Mai 1966 Abort mens I-II, Cürettage. Am Übergang Uterus-Cervix mittelständiges Septum. Kein Partus.
Menarche: 13 J. Zyklus regelmäßig. L.R.: Ende August 66.
26. 2. plötzliche Wehen; 28. 2. Extraktion einer Totgeburt; 6.3. Rastinon-Test: läßt eine praediabetische Situation annehmen.
Plac.-Befund: hochgradige Reifungsverzögerung der Placenta mit Unterwertigkeit der autochthonen Kapillarisierung (Ramifikationsarrest). Herdförmige Proliferation des paravaskulären Blastems der Trunci, doch ohne kompensatorische Angiomatose. Ausgedehnte Ödemsklerose der plumpen Rami.
Fet: (Angabe über das Geschlecht fehlt)
mens VII 31 cm 495 g PKI 0,29
Histologischer Pankreasbefund:
265 (230) Inseln/ 50 qmm 128 (97) Zellen/Insel
In dem unreifen Mesenchym des Pankreas (entspricht mens V) lagen auffallend viele Inseln, allerdings kaum Mantelinseln, wie sie für diesen Graviditätsmonat schon zu erwarten wären, sondern lockere, retikulierte Zellverbände,x) die ralativ zu viele B-Zellen enthielten.xx)

x) vergleiche Abb.3A
xx) vergleiche Abb.3B

Fall 18 Lfd. Nr. 45 I 1027/66

Mutter 20 J.
Scharlach, Masern, Windpocken, Kinderlähmung (1954)
Menses: 11/28/3; L.E.: 10. 11. 65 (?)
Häufiges Erbrechen in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten. 19. 6. HM 2-Markstück groß, Blase sichtbar, Bluten. Ruhigstellung. 24.6. Shirokar; 30. 6. wegen starker Schmerzen Öffnung des Shirokar; Blasensprangung; nach einigen Wehen Ausstoßung der Frucht; Cürettage.
Plac-Befund: Vorzeitige Reifung des Zottenapparates in Form des interkalaren Ramifikationsdefektes. Daneben ausgedehnte Angiomatose.
Fet: weibl. VII 37 cm 750 g PKI 0,23
Histologischer Pankreasbefund:
165 (230) Inseln/50 qmm 66 (97) Zellen/Insel
Die hochgradige Unreife des Pankreas mit einer B-Zellenhyperplasie war augenfällig. Man fand nicht - wie erwartet - Mantelinseln, sondern Bandinseln.

Fall 19 Lfd. Nr. 39 E 891/66

Mutter 27 J.
Mumps; Geburten: 1958, 59, 60, 61, 62, 63;
Abort Okt. 1965 mens IV.
Menses: 11/28/3-4
Seit Tagen schwere Blutungen, wehenartige Schmerzen.
19.2. HT noch zu hören. Abort, Nachcürettage.
Plac.-Befund: Dissoziierte Reifungsstörung Typ I mit ausgedehnter Angiomatose der Zottenperipherie (Typ A). Große, rote Zottenkollapsherde als Zeichen einer schweren, akuten Durchblutungsstörung. Placentitis , insbesondere der Basalis.
Fet: weibl. VII 34 cm 830 g PKI 0,35
Histologischer Pankreasbefund:
124 (230) Inseln/ 50 qmm 186 (100) Zellen/Insel
Man fand relativ wenige aber zellreiche Inseln. Das Inselgewebe war schlecht differenziert, locker strukturiert und ausgesprochen kleinzellig. Auffällig war eine relative A-Zellenhyperplasie.

b. Beziehung zwischen den Befunden am fetalen Inselgewebe, Gewicht und Reifungsstörung der Placenten und den mütterlichen Anamnesen

Anhand der Inselzahlmenge ließen sich die neunzehn Fälle in drei Gruppen einteilen:

1. Gruppe: Inselzahlvermehrung (1o Fälle)
2. Gruppe: Inselzahlentwicklungsrückstand (5 Fälle)
3. Gruppe: Altersentsprechende Menge an Inseln (4 Fälle).

Auch andere morphologische Besonderheiten (z.B.Zellzahl, Zellfifferenzierung) wären für die Einteilung in Frage gekommen, waren aber nicht von so grundlegender Bedeutung und gingen in die anderen Gruppen ein .

Es handelte sich bis auf drei Ausräumungen und eine Sectio caesarea bei allen Fällen um Spontanaborte, die sechsmal unter dem Bilde einer vorzeitigen Lösung der Placenta verliefen (1, 2, 3, 7, 14, 19), fünfmal nach vorzeitigem Blasensprung (4, 5, 6, 9, 15) und viermal bei Muttermundsinsuffizienz (1o, 11, 16, 18).

Gemeinsam war allen eine Placentareifungsstörung des ersten Trimenon.

In elf von 19 Fällen lag zudem eine mehr oder weniger ausgeprägte Placentitis vor, was bei dem häufig protrahierten Abortverlauf nicht verwundert und für unsere Betrachtung nicht von Bedeutung ist.

1. Gruppe: Polynesie

Die Inselzahlvermehrung war in unserem Material die verbreiteteste Störung (1o Fälle).

Bereits im 4. Monat fanden wir dafür zwei Fälle (2, 3). Beide fielen außer durch die große Inselzahl durch eine prononcierte Zelldifferenzierung des Pankreas mit B-Zellenhyperplasie auf (vergl. Abb. 1A, 1B). Die Zellzahl pro Insel war in dem einen Fall (2) leicht erhöht - 7o bei zu erwartenden 6o Zellen - und im anderen ver-

mindert (45 Zellen). Diese Abweichungen entsprechen der physiologischen Schwankungsbreite, sie liegen innerhalb der Percentile (P_{25}).
Die Placenta zeigte in beiden Fällen einen Ramifikationsarrest. Dieser ist nach KLOOS und VOGEL (1967/68) charakteristisch für hormonale Eibettstörungen. Daß dieser Schwangerschaftsverlauf kein singuläres Ereignis war, zeigten die mütterlichen Anamnesen (je ein Abort mens IV - V war vorausgegangen).

Beispielhaft für Aborte des 5. Monats waren wiederum zwei Fälle mit Inselzahlvermehrung im Pankreas (4, 5). Die Zelldifferenzierung in dem ödematösen Pankreas war im Gegensatz zu den beiden vorangegangenen Fällen altersentsprechend. Die Zellzahl war in dem ersten Fall ausgesprochen hoch - 270 gegenüber den zu erwartenden 108 -, während die Inseln des anderen recht klein waren (79 Zellen). Diese Abweichungen sind somit wesentlich pronoucierter als die im 4. Monat. Die Werte liegen schon nicht mehr innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite, bzw. im zweiten Fall an der Grenze derselben. Die Placenta zeigte das eine Mal (4) einen Ramifikationsarrest und im anderen Fall (5) eine discordante Retardierung neben einem partiellen Ramifikationsarrest. Es handelt sich also um ähnliche Reifungsstörungen der Placenta , wie wir sie schon bei den Fällen des 4.Monats gesehen haben. Der PKI war für die Abortfälle aus diesen beiden Monaten wie auch für die der sechs Feten mens VI und VII trotz der Reifungsverzögerung der Placenta regelhaft. Die Schwangerschaftsanamnesen waren leer. Bedauerlicherweise wurde keine Blutgruppenbestimmung vorgenommen; man findet eine discordante Reifungsretardierung der Placenta u.a. bei Blutgruppenunverträglichkeit (KLOOS).

Aus dem 6. Monat stammten drei Aborte (10, 11, 12) mit überdurchschnittlicher Inselzahl im fetalen Pankreas. Die Zelldifferenzierung des endokrinen Pankreasgewebes war in zwei Fällen (10, 11) altersentsprechend, während

bei dem dritten Fet (12) eine B-Zellenhyperplasie auffiel. Die Zellzahl pro Insel lag bei den beiden Aborten mit der orthologischen Zellendifferenzierung einmal deutlich niedriger (53 gegenüber den zu erwartenden 101), das andere Mal erheblich höher als der Durchschnitt (165). Bei dem Fall mit relativer B-Zellenhyperplasie lag sie ebenfalls unter dem Mittel (79), doch noch innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Die Placenta zeigte zweimal (10, 11) eine starke Reifungsretardierung, während der Fall mit der B-Zellenhyperplasie neben einer solchen auch Bezirke mit überstürzter Zottenreifung zeigte (zentroperipher diskontinuierliche Vaskularisationsstörung). Es bestehen somit an beiden Organen - Pankreas und Placenta - Zeichen eines Kompensationsversuches für die primäre Entwicklungsstörung. Diese Aufrechterhaltung embryonaler Verhältnisse unterschied sich somit von den Befunden bei Fall Nr. 5, der ein sehr ähnliches Inselbild aufwies, aber keine partielle kompensatorische Frühreife des Zottenapparates. Die früh auftretende Placentainsuffizienz läßt sich hierdurch erklären. Anamnestische Daten trugen nichts zur weiteren Aufhellung der pathogenetischen Hintergründe bei.

Auch unter den im 7. Monat aufgetretenen Aborten fanden wir wieder drei Feten mit Polynesie (15, 16, 17). Das Inselzellbild des zweiten Feten (16) war unreif; beim ersten (15) bestand eine relative A-Zellenhyperplasie (vergl. Abb. 2B), beim dritten (17) eine B-Zellenhyperplasie (vergl. Abb. 3 B). Die Inselzellzahl war in den beiden ersten Fällen (15, 16) unterdurchschnittlich - 76 bzw. 82 gegenüber den zu erwartenden 100 - , dagegen lag im dritten Fall (17), bei dem klinisch eine diabetische Stoffwechsellage der Mutter festgestellt worden war, eine deutliche Zellvermehrung vor (128). Alle drei Placenten zeigten eine allgemeine Entwicklungsverzögerung. Bei dem Kind der diabetischen Mutter (17) lag ein Ramifikationsarrest vor. Bei Fet 15 bestand neben einer herdförmigen Persistenz embryonaler Zotten praktisch eine

konkordante Reifungsretardierung mit retikulärem Stroma (Typ A), bei Fet 16 eine Reifungsretardierung mit Fibroblastenwucherung (Maturitas retardata Typ B, KLOOS und VOGEL 1968).
Die Diabetikerin hatte als zusätzliche Aborsursache einen uterus subseptus. Eine Fehlgeburt mens I-II war schon vorausgegangen.

2.Gruppe : Oligonesie

Fünf Beispiele fanden wir in unserem Material (8, 13, 14, 18, 19) alle jenseits des vierten Graviditätsmonats.

Ein Fet(8) aus dem 5. Monat zeigte eine - bei unseren Fällen für diesen Monat typische - vorzeitige Differenzierung des Inselgewebes, gekoppelt mit zahlreichen Blutbildungsherden. Die Inselzellzahl entsprach nahezu dem Durchschnitt bei Feten dieses Entwicklungsalters (101 gegen 108), was nur zweimal unter 19 Früchten beobachtet wurde. Die Placenta wies neben embryonalen Zottenstrukturen einen Ramifikationsarrest auf.

Aus dem 6. Monat stammten zwei Feten (13, 14) mit niedriger Inselzahl. Das Inselgewebe war wenig differenziert und wieder mit vielen Blutbildungsherden durchsetzt. Die Zellzahl war beim ersten Fall (Nr. 13 vgl. Abb 4) erhöht (164 gegenüber den zu erwartenden 101 Zellen), während die Inseln des zweiten Kindes (14) klein waren (55 Zellen). Die Werte lagen also jeweils außerhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Die Placenta des Feten mit den zellreichen Inseln (13) wies eine konkordante Retardierung mit fibroblastischer Metaplasie auf. Das absolute und relative Placentagewicht (PI = 0.17) war sehr niedrig, was durch die schlechten Einbettverhältnisse bei Placenta praevia erklärt werden konnte.

Unterschiedlich davon zeigte die Placenta des zweiten Falles (14) einen Ramifikationsarrest bei reifer Form (PI = 0.42). In der Anamnese waren drei aborte [illegible]

Zwei Fälle stammten aus dem 7. Monat (18, 19). Bei dem ersten Kind waren die B-Zellen vorzeitig gereift (vergl. Abb.5), und auch die Zellzahl lag deutlich niedriger als erwartet (66 anstatt 100). Bei dem zweiten Feten (19) waren die Inseln ausgesprochen zellreich (188), und es fand sich eine relative Vermehrung der A-Zellen. Beide Placenten zeigten eine überstürzte Zottenreifung, am ausgesprochensten bei Fall 18 (mit B-Zellenhyperplasie) im Sinne eines interkalaren Ramifikationsdefektes, während die zweite Placenta (19) eine später einsetzende und unvollständige Reifungsbeschleunigung, eine centroperipher diskontinuierliche Vaskularisationsstörung, erkennen ließ.
Im ersten Fall (18) hatte die Mutter über Hyperemesis in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten geklagt. Dem zweiten Abort (19) war eine Fehlgeburt mens IV, nach sechs komplikationslosen Partus, vorausgegangen.

3. Gruppe: Regelrechte Inselzahl

Feten mit orthologischer Inselzahl im Pankreas fanden wir nur viermal ,(einmal bei einem Fall mens IV und dreimal bei Aborten mens V). Bei der Frucht im 4. Monat fiel eine prononcierte Zelldifferenzierung des ödematösen Pankreas mit relativer B-Zellenhyperplasie des Inselgewebes auf. Die Inseln waren ausgesprochen groß und zellreich (118 Zellen/Insel gegenüber den zu erwartenden 60). Die Placenta zeigte diskordant retardierte Zottenstrukturen, der PKI war jedoch ausgesprochen niedrig (0.66). Anamnestisch handelte es sich um eine Toxoplasmose. Es war schon ein Abort mens IV vorausgegangen.
Während bei einer reinen Reifungsretardierung , z.B. im Sinne des Ramifikationsarrestes, das Schicksal der Frucht abhängig ist von der örtlichen Ausbreitung der Entwicklungsstörung im Zotten apparat - bedingt durch subst. Mangel in Abschnitten des Lobules (PISCHER und HORDY) -, bedient sich eine immunologisch

bedingte Entwicklungsstörung stets auf die ganze Placenta. Unterschiede finden sich lediglich in der Intensität der Mesenchymreaktion, abhängig vom Zeitpunkt der Antigeneinwirkung. Die Erhaltung der Schwangerschaft bzw. der Zeitpunkt des Abortes sind somit abhängig von der restierenden Proliferationskraft des indifferenten Mesenchyms und der Möglichkeit eines kompensatorischen Überwachstums des Mutterkuchens am Ende der Embryonalperiode. Dies war - ausgewiesen an dem niedrigen Placentaquotienten - bei dem untersuchten Abort offensichtlich nicht der Fall.

Auch das Inselgewebe der drei aus dem 5. Monat stammenden Aborte mit regelhafter Inselzahl (6, 7, 9) wies eine vorzeitige Zelldifferenzierung auf, bei einem Fet (6) wieder im Sinne einer relativen B-Zellhyperplasie, allerdings nur mit unwesentlicher Erhöhung der Zellzahl. Auch die Pankreasinseln des dritten Feten (9) zeigten eine leichte Zellvermehrung (133 gegenüber 108 zu erwartenden Zellen), noch im Bereich der physiologischen Schwankungsbreite. Bei der Placenta von Abort Nr. 6 (mit B-Zellenhyperplasie der Pankreasinseln) fand sich eine herdförmige Persistenz embryonaler Lotten neben Ramifikationsarrest - Ausdruck eines hormonalen Gibettschadens bei einer 40-jährigen Mutter. Der FKI war regelhaft, der Index der beiden anderen Fälle (7,9) nicht bestimmbar. Bei Abort Nr. 9 zeigte die Placenta lediglich einen gleichmäßig ausgebreiteten Ramifikationsarrest. Bei der Placenta von Abort Nr.7 lag eine dissoziierte Reifungsstörung vor, eine kompensatorische Frühreife bei primärer Reifungsverzögerung infolge eines hormonalen Gibettschadens.

V. Besprechung der Ergebnisse

Gegenstand unserer Untersuchungen war zunächst die Auszählung der Pankreasinseln und Inselzellen pro 50 qmm von 47 Aborten mens IV - VII. Die gefundenen Werte zeigten in ihrer Größenordnung und in ihrer mit dem Entwicklungsalter steigenden Tendenz große Ähnlichkeit mit denen anderer Autoren (SEYFARTH, MÜNTEFERING). Es ließ sich innerhalb der betrachteten Entwicklungsperiode eine Zunahme der Inseln von 170 auf 230 und eine Vermehrung der Inselzellen im Schnittpräparat von 10 200 auf 22 310 feststellen. Daß die Werte insgesamt etwas niedrig liegen (siehe Tabelle VII), ist auf die von uns angewandte Methodik zurückzuführen. Es wurden nämlich von uns wegen der unspezifischen Färbung lediglich ausgebildete Inseln ausgewertet. Es ist möglich, daß dadurch nicht nur die Inselzahl niedrig zu liegen kam, sondern auch einige ausdifferenzierte Zellen, die in den vernachlässigten Knospen bereits vorhanden waren, keine Beachtung fanden. Der Fehler spielte für unser Anliegen keine Rolle, da wir mit unseren Untersuchungen nur das pathogenetische Prinzip einer Fehlentwicklung des Inselapparates darstellen wollten, wie sie bei fetalen Spontanaborten häufig in Erscheinung tritt. Unsere Inselgewebsanalyse ist daher trotz der Abweichungen in der Insel- und Zellmenge repräsentativ.

Von allgemeiner Bedeutung für die Entwicklungsphysiologie und -pathologie sind zwei Ergebnisse unserer quantitativen Analyse.

1. Die Realisierung der Inselanlagen (der oben erwähnte Fehler ändert nichts an dieser Feststellung) erfährt im 4. Monat eine sprunghafte Akzeleration;
2. bei der Gesamtzellzahl kommt es im 5. Monat zu einer Verdoppelung.

Diese Feststellungen unterstützen die These von K.KLOOS, daß ein pathologisch gesteigerter insulotroper Reiz in den frühen Stadien der fetalen Pankreasentwicklung zur Polynesie, ein erst später, ab 4. Monat einsetzender, zur Makronesie führen muß.

Dieser Insulotropismus geht in erster Linie vom Hypophysenvorderlappen aus. GÜTHERT hatte 1940 durch Gaben von Hypophysenvorderlappenextrakt die Neubildung kleinster Inseln in der Nähe von exokrinen Ausführungsgängen im Pankreas von jungen Ratten herbeiführen können. Die Gesetzmäßigkeit dieses Zusammenhanges und ihre Realisierung auch beim menschlichen Feten konnte van ASSCHE (1968) durch die Beobachtung beweisen, daß bei der anencephalen Frucht einer diabetischen Mutter keinerlei Inselveränderungen vorlagen.

H.FERNER folgerte, daß ein Zusammenhang zwischen dem somatotropen Hormon des HVL und den glukagonbildenden Elementen im fetalen und kindlichen Inselapparat bestehen müssen.

Auch AHTING (1970) zeigte anhand von neun perinatalen Todesfällen mit Inselhyperplasie die gleichen Verbindungen zwischen Hypophyse und Pankreas. Dabei war jedoch die Feststellung wesentlich, daß die Grundlage für die Entwicklungsabartigkeit die Reifungsstörungen der Placenta war.

Auch wir fanden bei den neunzehn Aborten des 4.-7. Graviditätsmonats, die unseren qualitativ pathogenetischen Untersuchungen zugrundelagen, stets schwere Placentationsstörungen. Es handelte sich dabei ausschließlich um solche des ersten Trimenon und davon fünfzehnmal in Form einer schweren Entwicklungsstörung der Zottengefäße, so daß noch reichlich primitives embryonales Mesenchym in den noch plumpen Zotten vorlag. Die Persistenz des embryonalen Zottenapparates war am reinsten in Form des Ramifikationsarrestes bei sieben Placenten anzutreffen. Diese Störung manifestiert sich in der 4.-5. Gestationswoche, was sich aus der Ähnlichkeit mit den zu diesem Zeitpunkt orthologischen Zottenstrukturen ableiten läßt (KLOOS und VOGEL). Im Pankreas von Feten mit gleichmäßiger Reifungsretardierung des Zottenapparates wie des Ramifikations-

arrestes mit Bremsung der aeroben Energiegewinnung findet man - den verschiedenen Graviditätsmonaten und damit bei verschieden lange bestehender Überbetonung der vorwiegen anaeroben glykogenolytischen Energiegewinnung - unterschiedliche Inselveränderungen.

Um das Wesen der pathogenetischen Mechanismen zu verstehen, die zur Polynesie, Makronesie, prononcierter Inselzelldifferenz mit Prävalenz des einen oder anderen Zelltyps führen, eignet sich eine vergleichende Analyse der Inselbefunde bei Aborten mit den gleichen Entwicklungsstörungen der Placenta, insbesondere in Form des Hamifikationsarrestes. Diese verdankt, wie VOGEL, HORKY, FISCHER und HORKY, KLOSS und VOGEL nachweisen konnten, in erster Linie einer normonal bedingten Eibettstörung der Mutter seine Entstehung und findet sich häufig bei Placenta diabetica oder prädiabetischer Stoffwechselsituation der Mutter. Bei dieser Reifungsstörung restiert eine embryonale Zottenstörung - Endzotten fehlen, das Intervillosum entspricht einem weitmaschigen Blutraum. Das Gefäßnetz des Zottenapparates ist mangelhaft ausgebildet, vor allem fehlt es an subendothelialen Sinusoiden; auch das Chorionepithel ist unreif. Die Frucht ist in ihrer Entwicklung und mit ihrem Wachstum auf einen Stoffwechselaustauschmechanismus angewiesen, der weitgenend auf embryonale Verhältnisse zugeschnitten ist. Eine ausreichende Versorgung kann somit nur durch Überwachstum der Placenta (hoher PKI) gewährleistet werden. Bleibt dieses aus, muß es früher oder später zum Abort kommen. Energiegewinnung geht unter erschwerten Bedingungen des Gasaustausches, also teilweise anaerob vonstatten.

Die Steuerung des Kohlenhydrathaushaltes erhält unter diesen Verhältnissen überwertigen Charakter. Prononcierte Aktivitäten im endokrinen Regulationssystem äußern sich morphologisch bei akuter Mehrbeanspruchung in Zell- und Kernvergrößerung und-Aufhellung, bei chronischer Mehrbeanspruchung, wie bei der hier beobachteten Situation, in einer einfachen oder numerischen Hypertrophie

der dafür zuständigen Zellsysteme, in diesem Falle des fetalen Inselapparates aus Spontanaborten des mittleren Schwangerschaftsdrittels. In dieser Periode sind unter regelhaften Bedingungen die Entwicklungs- und Reifungsvorgänge im Kyema soweit abgeschlossen, daß der Stoffwechsel zur Energiebereitstellung und -gewinnung ähnlich wie beim Erwachsenen in der Leber und Steuerung von Zuckerabbau und -aufbau im wesentlichen durch Hypophyse und Inselapparat unter aeroben Bedingungen erfolgen können (FALIN, 1967). Lediglich die Neoglykogenese durch Corticoide scheint, abgelesen an der mangelhaften Entfaltung des Neocortex des Interrenalorgans , nicht wie beim Erwachsenen zu funktionieren, auch die neurotrope Einflußnahme auf den Zuckerstoffwechsel des Feten erscheint aus den gleichen Gründen der mangelhaften Entwicklung des Adrenalorgans, zweifelhaft.

Die Insel-und Placenta-Verhältnisse aller (3) Feten der im 4. Monat aufgetretenen Aborte entsprachen diesen Erwartungen. Bei zweien (2,3) bestand ein Ramifikationsarrest, bei einem eine hinsichtlich der Reifungsretardierung und der embryonalen Stoffwechselpersistenz gleichwertige discordante Retardierung (1). Die Inselgewebsmenge war in beiden Fällen mit der früher einsetzenden Placentationsstörung (4.-5. Gestationswoche, Ramifikationsarrest) größer, während sie bei dem Abort mit discordant retardierten Zottenstrukturen (1) altersentsprechend war. Hier fand sich aber eine erhebliche Zellzahlvermehrung , jedoch konnte von Rieseninseln noch nicht die Rede sein (140 gegenüber 350 Zellen bei Fall 4). Auch die bei allen drei Fällen (1,2,3) festgestellte B-Zellenhyperplasie ordnet sich zwanglos in diese pathogenetische Hypothese ein.

Von den sechs im 5. Monat abortierten Früchten zeigte nur ein Fall (6) vergleichbare Veränderungen an Placenta und Inselapparat. Bei dem zweiten Feten mit einer

schweren Placentationsstörung des frühest möglichen Termins (8) fand sich eine Verminderung der Insel - zahl (um ein Drittel der in diesem Monat zu erwarten- den Menge), während die Inselzellmenge im Schnittpräparat den orthologischen Verhältnissen entsprach. Die Erklärung für diesen zunächst unerwartet erscheinen- den Befund liegt in der gleichzeitig zu beobachtenden Veränderung des Mesenchyms. Hier fand sich eine aus- gesprochene Vermehrung der Blutzellinseln. Die Placen- taveränderungen beider Fälle sprechen für eine starke hormonale Eibettstörung, wie wir sie in der Regel bei einer diabetischen Stoffwechsellage der Mutter anzu- treffen gewohnt sind.

In der Literatur ist das Auftreten einer symptomati- schen Erythroblastose bei Embryopathia diabetica be- kannt. Man kann daher annehmen, daß bei der zweiten Frucht die Kompensierung der mangelhaften Vaskularisa- tion des Zottenapparates in erster Linie durch eine zur Plethora führende prononcierte Blutbildung des fetalen Mesenchyms, u.a. auch im Pankreas erfolgte. Es wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen an ähnlichen Fällen sein, die Gründe für diese Alternative aufzuweisen. Da der In- selapparat bei diesen Fällen auch eine prononcierte Zelldifferenzierung vermissen ließ, wird sich diese Untersuchung in erster Linie auf das übrige inkretori- sche System solcher Feten erstrecken müssen.

Beim Abort Nr. 4, ebenfalls mit discordanter Retardie- rung des Zottenapparates, lag hingegen eine große Zahl im Schnitt ausgesprochen zellreicher Inseln vor (fast das Dreifache der zu erwartenden Zellzahl). Diese relative Makronesie leitet über zu der ab 5. Monat typi- schen Reaktionsform gegenüber einem gesteigerten insu- lotropen Reiz. Zu einer vorzeitigen Differenzierung war es jedoch noch nicht gekommen. Es bestand zudem ein allgemeiner Hydrops, der auch im Ödem des Pankreas

sichtbar wurde. Wasserreich war auch das Pankreas des zweiten Falles (9) mens V, dessen Placenta einen reinen Ramifikationsarrest aufwies. Allerdings waren hier die großen Inseln etwa in der für diesen Graviditätsmonat durchschnittlichen Menge vorhanden.

Ein Fall (5) zeigte einen Ramifikationsarrest neben discordant retardierten Zottenstrukturen. Es handelt sich hier um eine in den Auswirkungen auf die Entwicklung der Frucht dem reinen Ramifikationsarrest sehr ähnliche Placentationsstörung. Darum ist es nicht verwunderlich, daß sich in dem wiederum ödematösen Pankreasgewebe extrem viele (341 bei einem Durchschnitt von 191 Inseln für Feten dieses Alters) ausgesprochen kleine (79 Zellen anstatt der zu erwartenden 108) Inseln fanden.

Bei dem letzten Abort dieses Monats (7) zeigte die Placenta eine dissoziierte Reifungsstörung I. Die Pankreasveränderungen waren minimal.

Von den fünf im 6. Monat abortierten Früchten zeigten drei die bereits erwähnten Placentaveränderungen mit schwerer Reifungsretardierung aus dem ersten Trimenon. Auch bei diesen bestanden unterschiedliche Inselverhältnisse, zweimal mit Vermehrung der Inseln (10, 11), einmal mit Retardierung der Inselentwicklung und Blutbildungsherden (14).

Bei dem 5. Fall (12) mit dissoziierter Reifungsstörung I des Zottenapparates entsprach einer zwar mäßigen Inselvermehrung mit nicht gesteigerter Inselzellzahl eine relative B-Zellenhyperplasie.

Die Placenta des am spätesten ausgestoßenen Feten (13) zeigte eine Maturitas retardata Typ B, also eine relativ milde Form einer embryonalen Reifungsstörung des Zottenapparates, kombiniert mit übersteigerter Blutbildung im Pankreasmesenchym. Hier waren die Inseln dementsprechend etwas vermindert, wenn auch ihre Zellzahl deutlich vermehrt war.

Auch die unterschiedlichen Inselverhältnisse bei den fünf im 7. Monat abortierten Früchten werden am ehesten durch die Gegenüberstellung mit den zugehörigen Placentationsstörungen verständlich. Bei den drei (15, 16, 17) Feten mit Polynesie bestand lediglich eine Reifungsretardierung des Zottenapparates verschiedener Art (Ramifikationsarrest, Maturitas retardata beider Typen, einmal kombiniert mit disseminierter Persistenz embryonaler Zottenstrukturen (15)), wobei eine besonders prononcierte Polynesie auch bei diesem Entwicklungsstadium der Frucht noch mit einer relativ kleinen Inselzellzahl im Schnittpräparat verbunden war, gegenüber einer mehr harmonischen Vermehrung des Inselapparates mit gleichzeitiger B-Zellenhyperplasie bei Fall Nr. 17. Die Feten mit dissoziierter Reifungsstörung des Zottenapparates waren hingegen durch eine relative Oligonesie gekennzeichnet (18, 19). Unterschiede bestanden jedoch hier in der Inselgröße. Im Fall am Ende des 7. Monats mit Reifungsdissoziation II fanden wir bei der stärksten Hemmung der Inselanlage eine relative Makronesie mit A-Zellenhyperplasie, bei dem anderen (18) mit intercalarem Ramifikationsdefekt, einer Veränderung, wie sie als Grundstörung der Placentation relativ häufig bei Gestosen (G. FRANK 1967) anzutreffen ist, war die Oligonesie weniger stark ausgeprägt, doch kombiniert mit einer Mikronesie und B-Zellenhyperplasie.

Wenn auch Wachstum und Differenzierung in der frühen Fetalperiode in erster Linie von der genetischen Programmierung abhängig sind, so hat das Studium der Placentationsstörungen jedoch die hervorragende Bedeutung der Peristase für die Realisation des genetischen Prospektes erwiesen. Nach BECKER ist bei optimaler Überwachung der Gravidität nur in 55 % mit orthologischen Placentastrukturen am Ende der Schwangerschaft zu rechnen. Nach KLOOS und VOGEL (1967) finden sich bei Risikokindern und Totgeborenen stets schwere Placentationsstörungen. Dies gilt, wie wir an unserem Material nachweisen konnten, auch für den frühfetalen Abort.

Darüber hinaus konnten wir jedoch feststellen, daß der gleiche Typ einer schweren Placentationsstörung zu recht unterschiedlicher Zeit zum Abort führte: sowohl am Anfang als auch am Ende der Frühfetalperiode, ohne daß die Intensität dieser Entwicklungsabartung grob histologische Unterschiede aufwies. Auch die relative Größe der Placenta (der Placentaquotient) konnte diese unterschiedliche Effektivität des Letalfaktors , von zwei Ausnahmen (1, 13) abgesehen, nicht erklären. Andererseits lassen derartige summarische Untersuchungen, wie sie hier durchgeführt wurden, nicht die Möglichkeit zu, funktionell relevante cytologische Aspekte genauer zu definieren.

Die Placenta ist nicht nur ein Organ für Stoff-und Gasaustausch, sondern auch ein wichtiges, extracorporal gelegenes, fetales, inkretorisches Organ und steht somit im Wechselspiel zur Hormonproduktion anderer innersekretorischer Organe des Feten. Die direkten Beziehungen zwischen innersekretorischen Funktionen des Trophoblasten und des interrenalen Paleocortex sind bekannt (DIEZ-HALUSY, DIEZ-HALUSY und LAURITZEN, HAMDEN).

Dieses und die diaplacentaren Beziehungen des Schilddrüsenstoffwechsels nehmen in bestimmten Situationen Einfluß auf die Entwicklung von Diencephalon und Hypophyse des Feten (VOGEL). Das weitgehend vom Reifungszustand des Zottenapparates abhängige Stoffwechselregime nimmt ebenso wie die Entwicklung der Leber, des blutbildenden Apparates und der Adenohypophyse Einfluß auf die Inselentwicklung. Es kann daher nicht wundernehmen, daß bei schwerer fetaler Entwicklungsstörung, ausgewiesen an entsprechenden Zottenreifungsstörungen, der Inselapparat als Regulationsorgan für den Kohlenhydratstoffwechsel recht unterschiedliche Entwicklungsabweichungen zeigt. Die Vielfalt der auch hier oben erwähnten Einflußnahmen und Rückkopplungsphänomene stellt die Begründung dafür dar. Die in der vielfältigen Ansprechbarkeit dieses Steuerungsorgans gelegene Kompensationsmöglichkeit einer primären Placentationsstörung wird somit auch als Ursache der unterschiedlichen Effek-

tivität gleichartiger Zottenreifungsstörungen herangezogen werden müssen. Wäre der Inselapparat die einzige Ursache der unterschiedlichen Effektivität einer schweren letalen Placentationsstörung, müßte sich dies in einer bestimmten Tendenz kompensatorischer Abartigkeit des Inselapparates bei verschieden langer Tragezeit der Früchte mit gleichartigen Placentationsstörungen manifestieren. Dies ist jedoch nicht der Fall und weist somit auf die maßgebliche Mitbeteiligung noch anderer Ausgleichsmechanismen hin. Einen davon konnten wir ebenfalls darstellen, nämlich die Ausweitung einer abundanten Blutzellenvermehrung, auch auf dafür im allgemeinen nicht in Anspruch genommenes Mesenchym. Andere gilt es in darauf speziell ausgerichteten Studien zu ermitteln.

VI. Zusammenfassung

I. Von 47 abortierten Feten des mittleren Schwangerschaftsdrittels mens IV - VII, unter 1ooo Gramm Körpergewicht, wurden bei 12o-facher Vergrößerung die Pankreasinseln pro 5o qmm an HE-gefärbten histologischen Präparaten ausgezählt, anschließend bei 32o-facher Vergrößerung die Inselzellen innerhalb eines repräsentativ erscheinenden Areals.

1. Wir fanden bei den untersuchten Feten des 4.Monats pro 5o qmm Pankreasgewebe 17o Inseln und 1o2oo Zellen, bei den im 5. Monat ausgestoßenen Früchten 191 Inseln und 2o628 Zellen, bei Aborten mens VI 2o2 Inseln und 2o9o7 Zellen, sowie bei Feten mens VII unter 1ooo Gramm 23o Inseln und 22310 Zellen.

Diese Werte sind - verglichen mit den in der Literatur mitgeteilten - als exemplarisch anzusehen.

2. Die Pankreasinseln und die Inselzellen nehmen - wie auch aus Untersuchungen einiger anderer Autoren (z.B. SEYFARTH, MÜNTEFERING) bekannt ist - vom 4. zum 7. Monat zu.

3. Ein auffallender Anstieg der Inselzahl ist im 4. Monat und eine Verdoppelung der Zellen in der Schnittebene im 5. Monat zu verzeichnen.
Die ausgesprochen große Schwankungsbreite bei den Werten ist Ausdruck einer fehlerhaften Inselentwicklung.

II. Bei 19 von 47 Fällen wurden neben dem Pankreas auch die Placenta und die mütterliche Anamnese beurteilt.

1. Placentareifungsstörungen, insbesondere verschiedene Typen einer schweren Zottenreifungsretardierung aus dem ersten Schwangerschaftsdrittel, sind als typisch und ursächlich für fetale Aborte anzusehen.

2. Retardierung der Zottenreifung, d.h. Verhinderung einer termingerechten angioplastischen Differenzierung des Zottenmesenchyms, führt zu einer vorzeitigen und übermäßigen Beanspruchung des Kohlenhydratstoffwechsels unter Persistenz eines embryonalen Stoffwechselregimes, zur Energiegewinnung beim schnellwachsenden Feten. Die Reifungsretardierung der Placenta kann dadurch als Anlassermechanismus für ein kompensatorisches Überwachstum des fetalen Inselapparates angesehen werden.

3. Prononcierte Polynesie kann bis zum 4. Monat als Folge eines übermäßigen insulotropen Reizes definiert werden, Makronesie als Folge eines solchen im 5. Monat und später.

4. Die Manifestation einer kompensatorisch regulativen Poly- und Makronesie ist von weiteren inkretorischen und peristatischen Faktoren abhängig. Ihr Ausbleiben stellt einen zusätzlichen Letalfaktor dar.

5. Auch eine vorzeitige Zelldifferenzierung eines nicht genügend hyperplastischen Inselorgans kann im gleichen Sinne wirken.

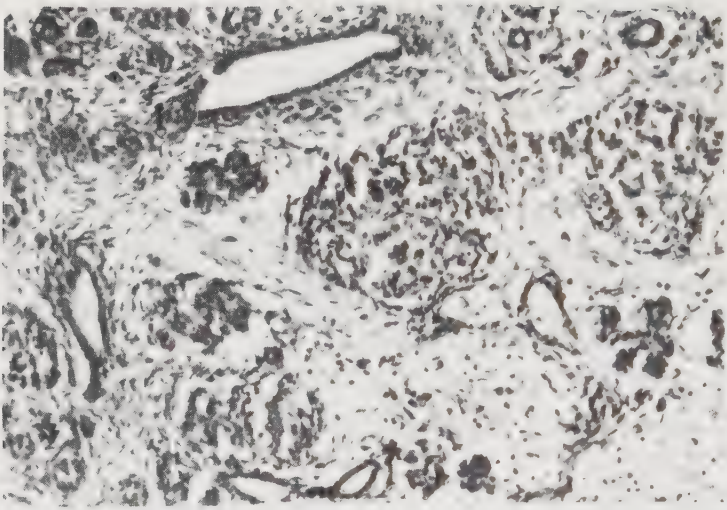


Abb.1A : E 5180/66 Fall Nr.2 mens IV (10fache Vergr.)
Weit angebahnte Differenzierung des endokrinen Pankreasgewebes. In Bildmitte eine Mantelinsel mit exzentrisch liegendem B-Zellenkern (entsprechend mens VI).

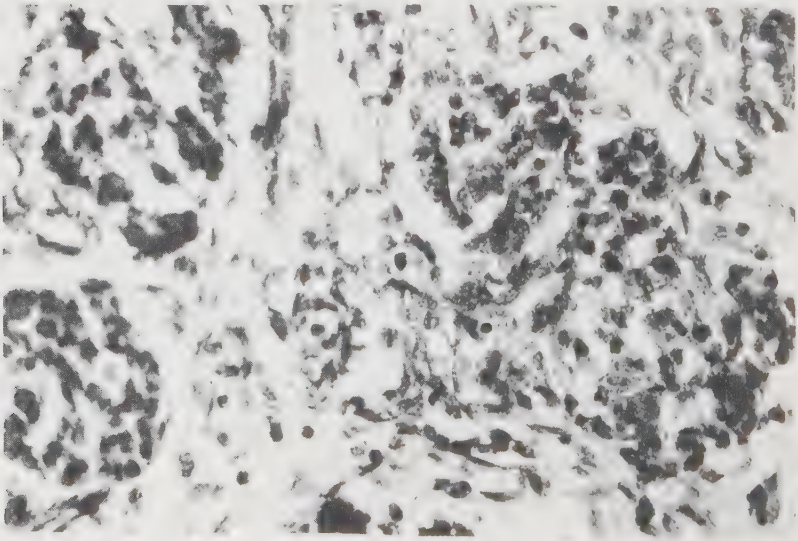


Abb.1B : E 5180/66 Fall Nr.2 mens IV (25fache Vergr.)
Die B-Zellen überwiegen zahlenmäßig und nicht, wie für diesen Graviditätsmonat zu erwarten wäre, die A-Zellen.

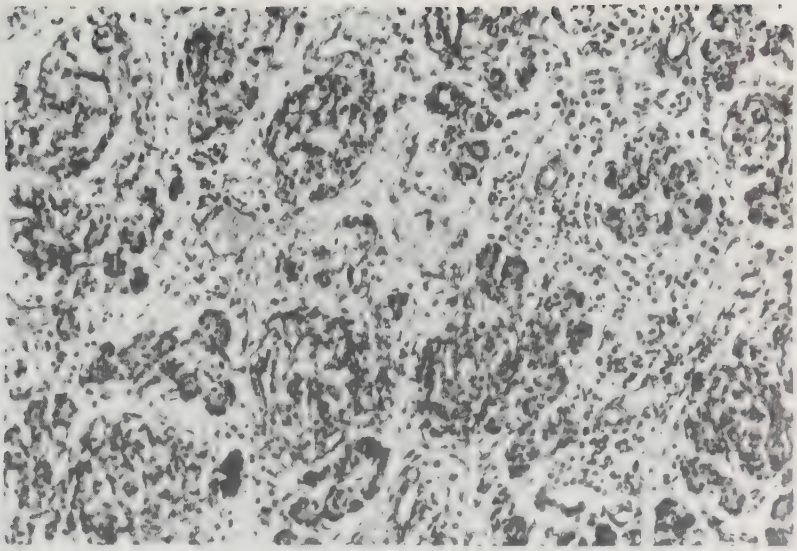


Abb.2A : E 652/64 Fall Nr.15 mens VII (10fache Vergr.)
Für den 7.Graviditätsmonat wenig differenziertes endokrines Pankreasgewebe.

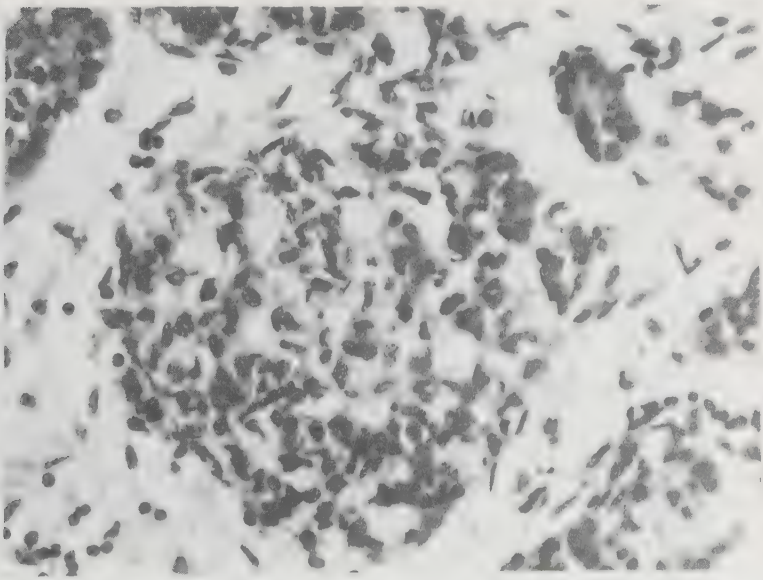


Abb.2B : E 652/64 Fall Nr.15 mens VII (25fache Vergr.)
Gefäßreiche Insel mit vielen A-Zellen.

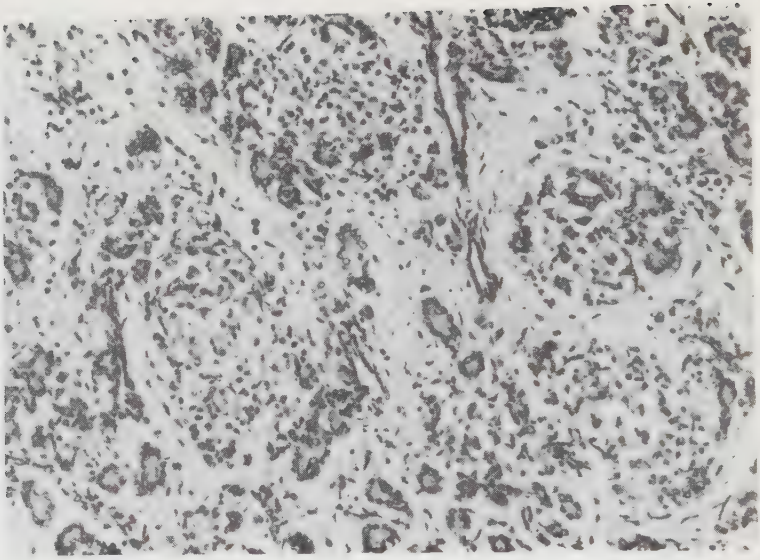


Abb. 3A : E 1 108/67 Fall Nr.17 mens VII (10fache Vergr.)
Retikulierte Zellverbände. Inselbild entsprechend mens V.

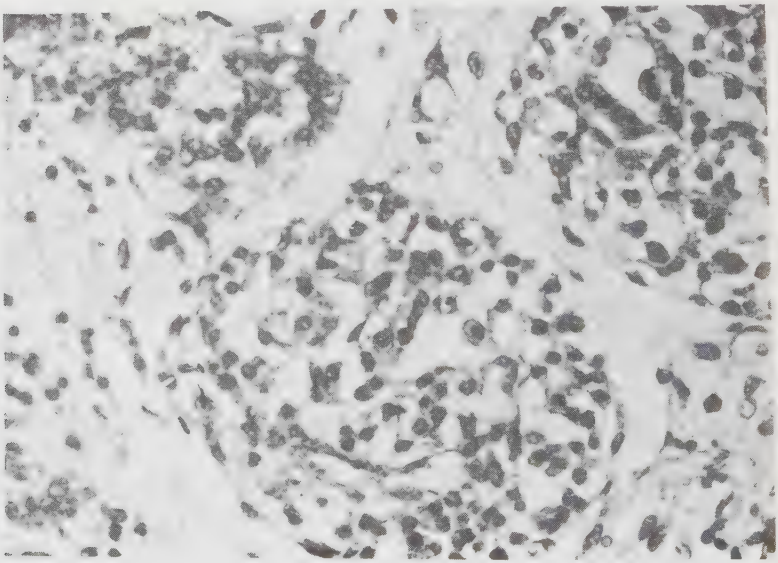


Abb.3B : E 1 108/67 Fall Nr.17 mens VII (25fache Vergr.)
B-Zellenhyperplasie (Bandinseln) bei klinisch gesichertem Praediabetes der Mutter.

VIII. Literatur

AHTING,U. : Pankreas - Hypophyse - Placenta
Dissertation (in Arbeit)

ASSCHE, F.A.van: A Morphological Study of the Langerhans Islets of the Fetal Pankreas in Late Pregnancy
Biol. Neonat. Vol. 12, No. 5 - 6
pp. 331-342 (1968)

BARGMANN, W.: Die Langerhansschen Inseln des Pankreas.
Hb. d. mikr. Anat. d. Menschen
Vol. VI/2, pp. 197-273
(Springer, Berlin 1939)

BJÖRKMAN, N., HELLERSTRÖM, C., HELLMAN, B. and PETERSSON,B.: The cell types on the endocrine pankreas of the human fetus.
Z.Zellforsch. 72 : 425-445 (1966)

BORCHARD, F. und MÜNTEFERING, H.: Beitrag zur quantitativen Morphologie der Langerhansschen Inseln bei Früh- und Neugeborenen.
Virchows Arch. Path. Anat. 346 :
178-198 (1969)

CREUTZFELDT, W.: Die pathologische Morphologie der Langerhansschen Inseln im Experiment, bes. beim experimentellen Diabetes.
Verh. dtsch.Ges. Path. 42: 85-105
(1958)

CREUTZFELDT, W. und TECKLENBORG, E.: Experimentelle Untersuchungen zur Funktion der A-Zellen der Pankreasinseln und zur Glucagonwirkung.
Arch. exper. Path. u. Pharmakol.227 :
23-61 (1955)

DICZFALUSY, E.: Endocrine functions of the human feto-placental unit.
Fed. Proc. 23 : 791 (1964)

DICZFALUSY, E. und LAURITZEN, Ch.: Die Oestrogene beim Menschen .
Springer, Berlin 1961)

DÖRING, W. und KLOOS, K.:
Münch. med. Wschr.106 (1964) 41: 1849

FALIN, F.J.: The Development and Cytodifferentiation of the Islets of Langerhans in Human Embryos and Foetuses. Acta anat. 68: 147-168 (1967)

FERNER, H.: Beiträge zur Histologie der Langerhansschen Inseln des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Silberzellen und ihrer Beziehung zum Pankreasdiabetes. Virchows Arch. 309: 87-136 (1942)

FERNER, H. : Pankreasdiabetes und Inselzellen. Dtsch. med. Wschr. 72: 540 (1947)

FERNER, H.: Studien über die Histophysiologie des Inselsystems der Bauchspeicheldrüse und den Diabetes mellitus. Virchows Arch. 319: 390-432 (1950/51

FERNER, H.: Über die zweifache Leistung des Inselsystems bei normalen und pathologischen Zuständen des Kohlenhydratstoffwechsels. Klin.Wschr. 29.Jahrg., 23-24 : 397-400 (1951)

FERNER, H.: Die Markierung der A-Zellen des Inselsystems beim Menschen durch Silberimprägnierung nach GROS-SCHULTZE (Mit einem Beitrag von F.FEYSTER und A!TERBRÜGGEN). Virchows Arch. 326 : 22-36 (1954/55)

FERNER, H.: Die orthologische Histologie und Cytologie der Langerhansschen Inseln. Verh. dtsch. Ges. Path. 42: 25-40 (1958)

FERNER, H. und STOECKENIUS jr.: Die Cytogenese des Inselsystems beim Menschen. Z.Zellforsch. 35: 1.-2.Heft (1950)

FRANDSEN, V.A. and STAKEMAN, G.: The side of production of oestrogenic hormones I, II, III. Acta endocr. 43: 184, 383 (1963); 47: 265 (1964)

FRANK, G.: Histologische Befunde bei Gestoseplacenten. Verh. dtsch. Ges.Path. 51:381(1967)

FUJITA, T.: D-Zellen der Pankreasinseln beim Diabetes mellitus mit besonderer Berücksichtigung ihrer Argyrophilie. Z.Zellforsch. 69: 363 -370 (1966)

HÖRMANN, G.: Intranteriner Fruchttod und Placenta. Schles.Holst. Ärztebl. pp.122 (1958)

HÖRMANN, G.: Zur Systematik einer Pathologie der menschlichen Placenta. Arch. Gynäk. 191: 297 (1958/59)

HOET, J.P. und KLOOS, K.: Schwangerschaftsendocrinopathien nebst Bemerkungen zur Morphologie und Pathogenese der Embryopathia diabetica. Dtsch. med. J. , 10.Jahrg. 18: 541-548 (1959)

HORNY , Z.: Die Reifungsstörung der Placenta bei Diabetes mellitus. Zbl. Gynäk. 87: 1555 (1965)

KLOOS, K.: Zur Pathologie der Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter. Virchows Arch. 321: 177-227 (1952)

KLOOS, K.: Die endokrinen Embryopathien. Tendances Actuelles En Gynècologie Et Obstétique pp. 623-626 (1955)

KLOOS, K.: Fetale Dyshormonosen. Dtsch. med.J., 9.Jahrg. 9 : 448-452 (1958)

KLOOS, K.: Placentaveränderungen bei Risikokindern. Vortrag II. Internationales Symposium zur Senkung der Säuglingssterblichkeit. Berlin 1967

KLOOS, K. und STAEMMLER, H.J.: Zur Morphologie und Pathophysiologie der Nebennierenrinde von Feten und Neugeborenen. Virchows Arch. path. Anat. 324: 285 (1953)

KLOOS, K. und VOGEL, M.: Placentationsstörungen. Gynäk. Rdsch. Spalte 1-7 (19..)

KNEZEVIC, M., RODÈ, B. und KNEZEVIC-KRIVAK, S. : Über die Rolle des Mesenchyms bei der Pankreasentwicklung. Verh. dtsch. Ges.Path. 53 : 255-262 (1969)

LANGER, H.: Intranterine Toxoplasma-Infektion (H.Kirchhoff, Toxoplasmose, Thieme-Verlag 1966)

MAHANURA, N.: Untersuchungen über das Pankreas bei Foeten , Neugeborenen, Kindern und im Pubertätsalter. Virchows Arch. 253: 286 (1924)

NEUBERT, K. : Über die systematische Morphologie des menschlichen Pankreas. Klin. Wschr. 7. Jahrg. 7 : 332 (1928)

PAUL, J. : Frühgeburt und Toxoplasmose. (Urban, München-Berlin 1962)

POTTER, E.L. : Pathologie of the Fetus and the Newborn. The Year Book Publisher, pp. 343 (1957)

ROMEIS, B.: Langerhanssche Inseln im Pankreas Mikroskopische Technik, 33.Kap. E pp 516-518 Oldenbourg, München , 1968)

SCHULTZE-JENA, B.S.: Das quantitative und qualitative Inselbild menschlicher Feten und Neugeborener. Virchows Arch. 323: 653-663 (1953)

SEIFERT, G. : Die pathologische Morphologie der Langerhansschen Inseln, bes. beim Diabetes mellitus des Menschen. Verh. dtsch. Ges. Path. 42: 50-84 (1958)

SEIFERT, G. : Zur Orthologie und Pathologie des qualitativen Inselzellbildes. Virchows Arch. 325: 379-396 (1954)

SEYFARTH, C. : Neue Beiträge zur Kenntnis der Langerhansschen Inseln im menschlichen Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus. Med. Diss. (GUSTAV FISCHER, Jena 1920)

VOGEL, M.: Epikritische und prognostische Placentadiagnostik. Münch. med. Wschr. 110.Jahrg. , 19: 1182-1188 (1968).

VOGEL, M.: Placopathia diabetica. Entwicklungsstörungen der Placenta.bei Diabetes mellitus der Mutter. Virchows Arch.343:51-63 (1967)

VOGEL, M.: Epikritische und prognostische Placentadiagnostik. Münch.med.Wschr. 110 : 1182-88 (1968)

Für die Überlassung dieser Arbeit, seine rege Anteilnahme und jederzeit gewährte wertvolle und vielseitige Unterstützung möchte ich meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. med. Karlferdinand Kloos an dieser Stelle herzlich danken.

Lebenslauf

Am 12. Juli 1944 wurde ich als Tochter des Oberarztes Dr. med. Rudolf Haarstrick und seiner Ehefrau Dr. med. Hannelotte Haarstrick, geb. Knüttel, in Rüdersdorf bei Berlin geboren. 1950 wurde ich eingeschult, besuchte vier Jahre die Volksschule und machte 1963 in Bremen mein Abitur.

Im Herbst desselben Jahres begann ich mein Medizinstudium in Göttingen. Nach dem Physikum wechselte ich an die Freie Universität Berlin über, wo ich im Juli 1969 mein medizinisches Staatsexamen ablegte. Im September 1969 heiratete ich den Gartenbauingenieur Bernd Modrow und zog nach Hannover. Am 1.2.70 begann ich meine Medizinal-assistentenzeit im dortigen Krankenhaus Nordstadt.